

乳腺癌放射治疗指南(中国医师协会 2020 版)

中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会

通信作者:李晔雄,国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院放疗科 100021, Email: yexiong@ yahoo. com

【摘要】 乳腺癌是严重影响女性身心健康的恶性肿瘤,发病率和死亡率分别居中国女性恶性肿瘤的第 1 位和第 5 位。手术、放射治疗(放疗)、化疗、靶向治疗和免疫治疗等多学科的综合治疗策略,大大改善了乳腺癌患者的预后。放疗是乳腺癌综合治疗的重要手段,是降低保乳手术和高危乳房切除手术患者复发并延长生存的重要措施,也是不可手术局部晚期和转移性乳腺癌患者的重要姑息治疗手段。当前,我国乳腺癌放疗领域暂没有统一的标准放疗指南。在中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会的推动下,基于乳腺癌领域最新理论和实践知识,并结合我国国情,我们制定了《中国乳腺癌放射治疗指南》。该指南旨在指导乳腺癌放疗的实施,促进规范和标准化国内乳腺癌放疗实践,最终达到提高我国乳腺癌放疗水平,改善广大乳腺癌患者预后的目标。

【关键词】 乳腺肿瘤/放射疗法; 指南

DOI: 10. 3760/cma. j. cn113030-20210107-00010

Guidelines for radiotherapy of breast cancer (Chinese Medical Doctor Association 2020 edition)

Radiation Oncology Physicians Branch of Chinese Medical Doctor Association

Corresponding author: Li Yexiong, Department of Radiation Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China, Email: yexiong@ yahoo. com

【Abstract】 Breast cancer is a malignant tumor that seriously affects the physical and mental health of women. The morbidity and mortality rates rank the first and fifth among female malignant tumors in China, respectively. The multidisciplinary treatment strategies including surgery, radiotherapy, chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy have significantly improved the prognoses of patients with breast cancer. Radiotherapy plays an important role in reducing the tumor recurrence and prolonging the survival of patients who have received breast-conserving surgery or mastectomy. Moreover, it also serves as an effective palliative therapy for inoperable locally advanced or metastatic breast cancer. At present, there is no consensus on the standard guideline for breast cancer radiotherapy in China. In 2020, Radiation Oncology Physicians Branch of Chinese Medical Doctor Association proposed the Radiotherapy Guidelines for Breast Cancer. The Guidelines were formulated based on the latest evidences in combination with national practice in China, aiming to guide the implementation of radiotherapy, and promote the standardization of radiotherapy in breast cancer; and ultimately achieve the goal of making progress in the practice of radiotherapy and improving the prognoses of breast cancer patients.

【Key words】 Breast neoplasm/radiotherapy; Guideline

DOI: 10. 3760/cma. j. cn113030-20210107-00010

1. 概述

乳腺癌是严重影响女性身心健康的恶性肿瘤,发病率和死亡率分别居中国女性恶性肿瘤的第 1 位和第 5 位。手术、放射治疗(放疗)、化疗、靶向治疗和免疫治疗等多学科的综合治疗策略,大大改善了乳腺癌患者的预后。放疗是乳腺癌综合治疗的重要手段,是降低保乳手术和高危乳房切除手术患者复发并延长生存的重要措施,也是不可手术局部晚期和转移性乳腺癌患者的重要姑息治疗手段。当前,

我国乳腺癌放疗领域暂没有统一的标准放疗指南。在中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会的推动下,基于乳腺癌领域最新理论和实践知识,并结合我国国情,我们制定了《中国乳腺癌放射治疗指南》。该指南旨在指导乳腺癌放疗实施,促进规范和标准化国内乳腺癌放疗实践,最终达到提高我国乳腺癌放疗水平,改善广大乳腺癌患者预后目标。

2. 临床表现

乳腺癌早期症状多不明显,约 80% 患者以乳房

肿块就诊,可并发乳头溢液、乳头或乳晕异常、乳房疼痛等局部症状,症状较轻微,不易引起重视。其他表现有皮肤改变(如肿块侵犯腺体与皮肤之间的韧带,牵拉皮肤形成凹陷,形成“酒窝征”;癌细胞阻塞了淋巴管,造成淋巴水肿,乳腺皮肤呈橘皮样改变,形成“橘皮症”;癌细胞浸润皮内生长,在病灶周围形成散在的皮肤硬性结节,形成“皮肤卫星结节”等)、腋窝及锁骨上淋巴结肿大等。少数患者会以头晕、头痛、骨痛等转移灶症状来就诊。

3. 分期检查

分期检查是进行乳腺癌诊疗前的常规检查,在乳腺癌诊疗中起着至关重要的作用。检查方法主要有超声、X线、MRI、CT及病理活检等方法。上述检查方法各有优缺点,在临床上可互为补充,提高分期检查的准确性。

早期乳腺癌推荐行乳腺超声或X线摄影或MRI、腋窝锁骨上下超声、胸部CT、肝脏超声,和原发肿瘤穿刺病理学检查;局部晚期乳腺癌(locally-advanced breast cancer, LABC)推荐行乳腺超声或X线摄影或MRI、腋窝锁骨上下超声、胸部CT、肝脏超声或增强CT或MRI、骨扫描,和原发肿瘤、区域淋巴结穿刺病理学检查;复发转移性乳腺癌在LABC检查推荐的基础上,建议行复发转移灶穿刺病理学检查,有条件者行PET-CT检查。

3.1 超声:超声方便、简单、快速和无辐射,可用于评估乳腺原发肿瘤、区域淋巴结、肝转移等情况。原发肿瘤检查适用于未绝经、致密型乳腺的乳腺癌患者。但超声难以识别乳腺癌伴发的特异性肿块内钙化情况,需要其他检查来补充;而且超声检查的操作者依赖性强。推荐所有怀疑乳腺癌的患者行超声检查,并进行BI-RADS分类。

3.2 乳腺X线片:乳腺X线片通常采取头足位和内外侧斜位两种照射体位摄片,可用于评估乳腺肿块和部分腋窝淋巴结转移等情况,尤其适用于乳腺癌伴发特异性钙化的检查。对于<40岁、致密型乳腺患者,钼靶的准确性会有所降低,且对于区域淋巴结转移评估效果欠佳,可补充行乳腺超声和MRI检查。对于>40岁的非致密性乳腺癌患者和伴有原位癌成分乳腺癌患者,均应进行乳腺X线检查。

3.3 MRI:MRI在乳腺癌诊疗中占有重要地位,是乳腺超声和X线的重要补充检查,可用于乳腺癌的诊断、分期和新辅助治疗疗效评估等。乳腺增强MRI敏感性强,适用于多灶、多中心和隐匿性乳腺癌(occult breast cancer, OBC)检查。对于乳腺肿块性

质诊断的准确率与超声和钼靶相似或更高,缺点是特异性稍差、假阳性率高、不能显示钙化灶。对于有保乳意向、多中心肿瘤、OBC和进行新辅助治疗患者,均应进行乳腺增强MRI检查。MRI也是脑转移的首选检查手段,也用于诊断肝转移。

3.4 CT:CT对乳腺癌原发灶的诊断意义不大,主要是检查患者有无区域淋巴结和远处转移,如评估肺、肝、骨和内乳腋窝锁骨上区域淋巴结转移等。鉴于胸部X线片的检测灵敏度较低,对于乳腺癌患者均应行至少一次基线胸部CT检测。

3.5 骨扫描:骨扫描为骨转移的初筛检查,敏感性高,特异性较低。对于骨扫描检查阳性的患者,应该进一步行X线摄片、CT、增强MRI和/或PET-CT检查来进一步明确骨病灶的性质。对于临床分期Ⅲ_A期以上、或有骨痛症状、或碱性磷酸酶升高或高钙血症患者,均应常规推荐骨扫描检查。

3.6 PET-CT:PET-CT可检测远处转移和区域淋巴结受累情况,适用于局部晚期、有转移灶症状、影像学检查可疑或常规检查难以分期的情况,也可用于随访过程中出现肿瘤标记物异常升高、可疑复发或转移患者的评估。

3.7 穿刺活检:穿刺活检获取病理诊断是乳腺癌确诊的金标准,所有初诊患者均应接受。病理诊断也是分期检查的金标准,尤其适用于转移灶性质难以确定时。穿刺活检可以获取组织学结果,有助于判断肿瘤病理类型和分子分型,指导临床治疗。缺点是有创。

3.8 乳腺癌常见病理组织学类型:乳腺癌的病理组织学依据癌细胞对周围组织的侵犯程度和远处转移可能性的大小,大体分为非浸润性癌、微小浸润性癌、浸润性癌。

3.8.1 非浸润性癌:又称原位癌,包括导管原位癌、乳腺paget's病。癌细胞局限在上皮基底膜内生长,有发展为浸润性乳腺癌的倾向。常伴发各种乳腺腺病,并可伴随乳腺浸润癌的发生。原位癌进展成为浸润癌常需要几年乃至十几年的时间。

3.8.2 微小浸润性癌:间质内出现单个或多个独立的显微镜下浸润灶,每个病灶大小均≤1 mm。最常见于高级别导管原位癌,发生淋巴结转移的概率很低。

3.8.3 浸润性癌:包括乳腺浸润性癌,非特殊类型、浸润性小叶癌、小管癌、筛状癌、黏液癌、伴有髓样特征的癌、浸润性微乳头状癌、化生性癌等。浸润癌是指癌细胞已经突破上皮基底膜的限制,广泛侵

犯周围组织,容易发生转移。

3.9 组织学分级:乳腺癌组织学分级:根据腺管形成的比例、细胞核多形性、核分裂象 3 项指标进行评估。建议采用改良的 Scarff-Bloom-Richardson 分级系统:3~5 分为 I 级(分化好),6~7 分为 II 级(中等分化),8~9 分为 III 级(分化差)。

3.10 免疫组化及分子分型:雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、Ki-67 和 HER-2 是判断乳腺癌分子分型(表 1)、指导治疗和判断预后的 4 项关键免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)指标。ER、PR 阳性定义为肿瘤细胞阳性率 $\geq 1\%$ 。HER-2 的判读如下:如果 HER-2 的 IHC 染色为 0 或(+),则为 HER-2 阴性;如果 HER-2 的 IHC 染色为(+++),则为 HER-2 阳性;如果 HER-2 的 IHC 染色为(++),应该再进行原位杂交法(in situ hybridization, ISH)检测以明确,结果判读见图 1(HER-2/CEP17 比值 ≥ 2.0 且平均 HER-2 基因拷贝数/细胞 ≥ 4.0 ,或 HER-2/CEP17 比值 < 2.0 且平均 HER-2 基因拷贝数/细胞 ≥ 6.0 则可判断为 HER-2 阳性;比值 ≥ 2.0 且平均 HER-2 基因拷贝数/细胞 < 4.0 ,或比值 < 2.0 且平均 HER-2 基因拷贝数/细胞 < 4.0 可直接判断为 HER-2 阴性。比值 < 2.0 且平均 HER-2 基因拷贝数/细胞为 4.0~6.0 为结果不确定,病理学专家宜增加计数细胞数量重新进行 ISH 检测,或结合免疫组织化学检测结果判断)。CK5/6、Calponin、CD10 和 p63 为肌上皮细胞免疫标记,用来区分原位癌和浸润癌。E-cadherin、b-catenin 和 P-120 是用于乳腺癌组织学分型的免疫标记,用于区分导管癌和小叶

表 1 乳腺癌分子亚型及标记物

分子分型	标记物
Luminal A 型	ER/PR 阳性且 PR 高表达,HER-2 阴性,Ki-67 增殖指数低($\leq 14\%$)
Luminal B 型	ER/PR 阳性,HER-2 阴性,且 Ki-67 增殖指数高($> 14\%$),或 PR 低表达($< 20\%$);ER/PR 阳性,HER-2 阳性,任何状态的 Ki-67
HER-2 过表达型	HER-2 阳性,ER、PR 阴性
三阴性	ER 阴性,PR 阴性,HER-2 阴性

注:参考 2011 年 St. Gallen 共识

癌。GATA3、mammoglobin 和 GCDFP-15 是用于诊断 OBC、判断转移灶来源于乳腺组织的免疫标记。

3.11 基因诊断

3.11.1 BRCA1/2 基因检测与临床应用:推荐对特定人群进行 BRCA 基因突变检测,结果可用于指导治疗和后续随访筛查。BRCA1/2 基因突变乳腺癌由于同源重组修复功能缺陷,可能对铂类药物或 PARP 抑制剂等致 DNA 损伤药物更为敏感。携带 BRCA1/2 基因突变的女性不仅乳腺癌发病风险增加,卵巢癌、输卵管癌、胃肠道肿瘤、胰腺癌及黑色素瘤等发病风险也增加,男性罹患乳腺癌、前列腺癌风险增加。

3.11.2 多基因检测:乳腺癌常用的多基因表达谱检测包括 21 基因表达复发风险评估(Oncotype DX)、70 基因表达复发风险评估(Mamma Print)、PAM-50 ROR、Endo-Predict 及 Breast Cancer Index 等,用于早期浸润性乳腺癌患者的治疗指导和预后评估。

对于 21 基因检测,Oncotype DX 可用于 ER/PR

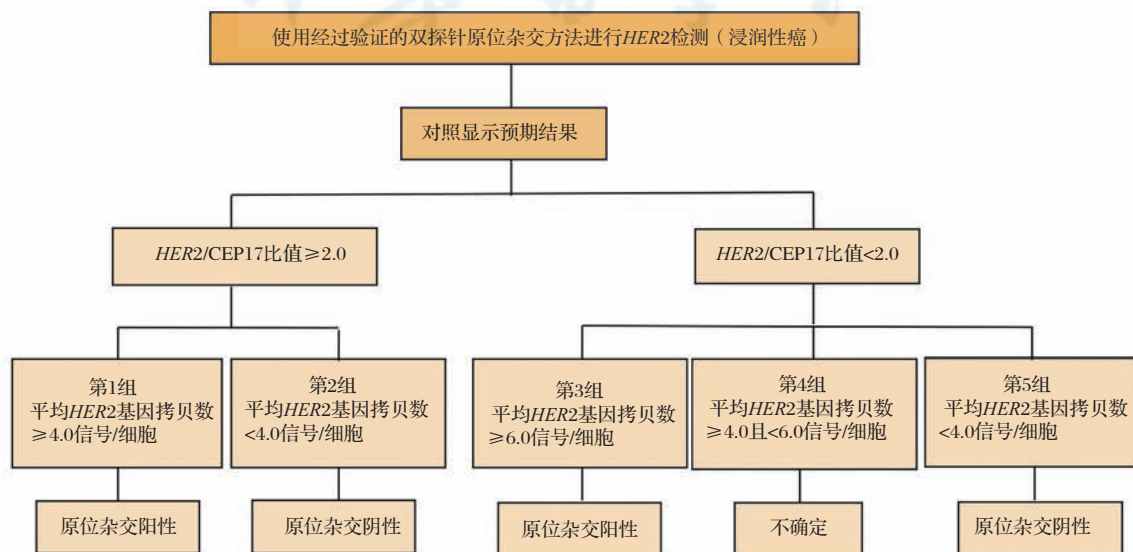


图 1 HER-2 双探针原位杂交检测判读标准

阳性、HER-2 阴性、淋巴结阴性,传统病理因素评估预后良好($T_{1-2}N_0M_0$)的患者,为标准辅助内分泌治疗基础上是否进行辅助化疗提供决策参考。根据复发评分(RS 评分 0~100)分值将患者分为 3 个组:低危组($RS < 18$)、中危组($18 \leq RS < 31$)、高危组($RS \geq 31$)。低危组辅助化疗不获益,高危组辅助化疗获益,中危组不明确。中危组是一个“灰色地带”,这部分人群很难决定最佳的辅助疗法。一项随机Ⅲ期试验(TAILORx)的结果显示对 $T_{1-2}N_0M_0$ 、ER+、HER-2-、RS 评分 11~25 分的患者,70%可以免除化疗。基于此结果,2018 年 NCCN 指南重新界定 21 基因复发评分阈值,低危($RS < 26$),中危($26 \leq RS < 30$),高危($RS \geq 31$)。然而,即使 21 基因重新界定评分阈值,中风险患者仍无法明确是否选择化疗。

虽然国外指南推荐 21 基因检测作为部分激素受体阳性、HER-2 阴性的早期乳腺癌患者选择辅助化疗的重要依据,但目前基于中国人群的多基因检测相关研究仍然较少,国内缺乏相应的行业标准与共识,目前不常规推荐。

3.12 新辅助化疗后病理反应分级:乳腺癌新辅助化疗后常采用 Miller-Payne (MP) 病理评估系统,该系统将化疗前的粗针穿刺标本与化疗后的手术标本进行比较,主要针对新辅助化疗后残余肿瘤的细胞丰富程度进行评估,共分为 5 级。其中 1 级(G_1)为浸润癌细胞无改变或仅个别癌细胞发生改变,癌细胞数量总体未减少;2 级(G_2)为浸润癌细胞轻度减少,但总数量仍高,癌细胞减少 $\leq 30\%$;3 级(G_3)为浸润癌细胞减少 30%~90%;4 级(G_4)为浸润癌细胞显著减少 $> 90\%$,仅残存散在的小簇状癌细胞或单个癌细胞;5 级(G_5)为瘤床(tumor bed, TB)部位已无浸润癌细胞,但可存在导管原位癌。 G_5 同时 ypN_0 定义为新辅助化疗病理完全缓解(pathological complete remission, pCR)。MP 系统虽然应用广泛,但也有其不足之处。如该系统仅评估乳腺原发灶,而对腋窝淋巴结的评估仅确认有或无治疗反应;当化疗后肿瘤细胞密度不均一时,MP 系统的应用有一定困难。此外粗针穿刺标本由于取材有限,其中的细胞丰富程度有时并不能代表整个肿瘤的细胞密度。

3.13 病理相关其他内容:淋巴结内癌细胞,根据癌灶大小,分为宏转移、微转移及孤立肿瘤细胞(isolated tumor cells, ITC)。^①宏转移:淋巴结内存在 1 个以上 > 2 mm 肿瘤病灶。^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,或接近连续的细胞簇超过 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_{limi} 或 $pN_{limi}(sn)$;多个转移灶时,测量最大转移灶的最大径,不能累计。^③ITC: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免疫组织化学法检出。记录 ITC 受累淋巴结数目,标记为 $pN_0(I+)$ 或 $pN_0(I+)(sn)$;使用分子生物学技术(实时定量 PCR)检出组织学阴性淋巴结的微小转移灶,标记为 $pN_0(mol+)$ 。

4. 鉴别诊断

需与乳腺癌鉴别的乳腺良性疾病包括:乳腺纤维腺瘤、乳痛症、乳腺增生病、腺囊性增生病、乳腺结核、乳房囊肿、乳头状瘤、浆细胞性乳腺炎、脂肪坏死等。其他需要鉴别的乳腺恶性肿瘤包括:叶状囊肉瘤、乳腺恶性淋巴瘤等。

5. 美国癌症联合委员会(American joint committee on cancer, AJCC)分期

依据 AJCC 编写的《第 8 版 AJCC 癌症分期手册》进行乳腺癌分期,第 8 版 AJCC 乳腺癌分期将分级、HER-2、ER、PR、基因检测等分子指标引入预后分期系统。所有浸润性癌均应尽可能确定 ER、PR 以及 HER-2 状态,首选预后分期系统。预后分期系统包括临床预后分期和病理预后分期。临床预后分期适用于所有乳腺癌患者,分期利用病史、体检、影像获得的临床 TNM 信息和相关活检信息。病理预后分期用于手术为初始治疗的患者,对接受新辅助治疗的患者不适用;分期利用临床分期信息和手术病理信息。在无条件获取生物标志物信息的地区,仍可将解剖学分期作为分期标准(附录 A)。

6. 治疗原则

总的治疗原则:在完善诊断的基础上,结合患者的身体状况、治疗耐受性和治疗意愿,推荐基于多学科会诊(multiple disciplinary treatment, MDT)基础上的分层综合治疗,并可考虑基于循证的个体化优化治疗,以合理应用中国目前可及的各种治疗手段,最大限度地提高和保障疗效,同时尽可能地减少急、慢性不良反应和降低并发症风险,保障美容、功能和生活质量^[1-2]。

$T_{is}N_0M_0$ 期的导管内癌,治疗推荐以保乳手术(breast conservative surgery, BCS)±前哨淋巴结活检(sentinel lymph nodes biopsy, SLNB)为主的手术治

疗,术后常规行全乳±TB 术后放疗,或是加速部分乳腺照射(accelerated partial breast irradiation, APBI)放疗。不能保乳的则单纯行全乳切除术+SLNB。术后同时根据激素受体(HR)情况给予辅助/预防性内分泌治疗。低危乳腺导管内原位癌(ductal carcinoma in situ, DCIS)患者谨慎地考虑 BCS 术后免除放疗。

cT₁₋₂N₀₋₁M₀ 期的早期浸润性乳腺癌,手术治疗是综合治疗的基石,优先选择 BCS,不能或不愿保乳者可行全乳切除术±乳房重建手术;腋窝需要手术处理;cN+ 的患者需行腋窝清扫术(axillary nodes dissection, ALND)。cN₀ 患者可优先选择 SLNB,其中 SLN 病理阴性的可免除进一步的 ALND;微转移 N_{1mic} 或 SLN 1~2 个宏转移的患者也可在保乳术后全乳放疗的前提下免除 ALND;SLN ≥3 个宏转移的患者需补充 ALND。辅助系统治疗方面,结合患者的肿瘤复发转移风险以及 HR、HER-2 状态,给予化疗、靶向治疗和内分泌治疗。另外,绝大多数 BCS 后的患者均需接受全乳±TB 术后放疗,部分低危 N₀ 患者可选择 APBI 术后放疗,少数低危老年 HR+、N₀ 并接受内分泌治疗患者可考虑免除术后放疗。全乳切除术后高危患者需行胸壁+区域淋巴结照射(regional nodal irradiation, RNI)。

cT₃₋₄ 和/或 cN₁₋₃ 的局部中晚期乳腺癌,包括部分三阴性或 HER-2 过表达型 cT₂N₀M₀ 期早期乳腺癌,或有保乳意愿但原发肿瘤较大的早期乳腺癌,推荐先行新辅助化疗±靶向治疗(针对 HER-2 阳性患者),部分不耐受化疗的老年 HR+ 患者可考虑新辅助内分泌治疗;以获得更好的肿瘤降期甚至达到 pCR,提高局部晚期患者的手术切除率及可手术患者保乳率,并达到筛选敏感系统治疗方案、提前预知患者的预后,并根据治疗效果制定是否需要后续巩固加强版的治疗方案。术后病理评估未达 pCR 的患者还需要考虑进一步巩固加强版的系统治疗,如更改化疗方案补充辅助化疗,三阴性患者可行卡培他滨加强化疗,HER-2 过表达患者可行加强版的 T-DM1 靶向治疗。同样,BCS 术后患者均需接受全乳+TB 放疗,同时需结合新辅助化疗前初始分期和化疗后手术降期情况并充分评估复发风险,在全乳放疗基础上行 RNI 放疗,乳房切除术后患者接受胸壁+RNI 术后放疗。

单纯局部和/或区域复发的乳腺癌,包括部分预后良好的寡转移,在解救+维持全身系统治疗的基础上,充分评估患者既往的局部治疗方式、复发部

位、肿瘤负荷以及潜在可治愈性、再次手术或放疗的可能不良反应和患者耐受性等,强调积极的高姑息乃至根治性的局部治疗,争取获得长期控制甚至再次治愈。

BCS 术后局部复发,既往接受过放疗的患者标准推荐全乳切除术,部分合适的患者可尝试再次 BCS+术后 APBI 放疗,既往未接受放疗的患者可行再次 BCS+术后全乳及 TB 放疗。乳房切除术后胸壁复发,可切除患者选择手术切除病灶,既往无放疗者行术后全胸壁±RNI 放疗,既往接受过放疗者则根据放疗间隔安全期和胸壁纤维化程度等行术后局部小野放疗或不放疗,无法 R₀ 切除者可选择直接放疗。区域淋巴结复发,腋窝复发选择 ALND+术后放疗,锁骨上、内乳复发患者如果可能尽量行放疗。预后良好寡转移患者可选择手术切除,或立体定向放疗、射频消融、介入治疗等局部治疗。

对于大部分复发转移性晚期乳腺癌,以全身治疗为主,在经过充分综合评估后行后线解救+维持全身系统治疗,并在必要时针对骨、脑等转移病灶予以减轻痛苦、缓解症状、适当延长生存为目的的以姑息放疗为主的局部治疗。对于生存期短、治疗耐受性差的晚期乳腺癌患者则更强调支持对症治疗和终末关怀等处理。

6.1 手术治疗原则

6.1.1 保乳手术原则:适用于具有保乳意愿、可获得阴性切缘且术后剩余乳房能保持良好美容外形、可接受术后放疗的患者。包括临床 0、I、II 期(T_{is-2}N₀₋₁M₀ 期)的早期乳腺癌患者,部分大 T₂ 期(肿瘤 ≥3 cm)的临床 II 期和临床 III 期(T₃₋₄N₀₋₃M₀ 期)经过新辅助治疗降期后达到保乳标准的患者。BCS 一般采用肿物扩大切除术或区段切除术+腋窝 SLNB/ALND,需注意以下关键原则:①手术必须获得充分的安全病理阴性切缘,按照国内外权威指南标准如 SSO/ASCO/ASTRO 切缘标准,在行术后全乳放疗的前提下浸润性癌阴性切缘即可、DCIS 需至少间距 2 mm 的阴性切缘,如行 APBI 则需更大的阴性切缘(浸润性癌需间距 2 mm 以上、DCIS 需间距 3 mm 以上);②术后剩余的乳房能保持足够满意的美容结果,必要时可考虑行整形保乳手术;③需在 TB 边缘放置不透射线的金属夹,推荐使用钛夹标记 TB 的外界、下界、上界、后界和前界,以协助术后放疗准确定义和勾画 TB 靶区或 APBI 靶区^[3-4]。

6.1.2 全乳切除手术原则:适用于临床 0-III 期的患者不愿意接受保乳,以及存在绝对或相对禁

忌证不适合行保乳手术的可手术患者;以及部分临床 III_B 期不能切除经过新辅助治疗降期后可手术患者。部分临床 IV 期寡转移和/或经全身系统解救治疗疗效显著预计可长期生存甚至潜在可治愈的患者,以及部分局部原发病灶严重破溃、合并感染严重影响生活质量且经系统解救治疗后降期可切除的患者,可个体化考虑行改良根治术或姑息全乳切除手术。其重要的原则是完整切除患侧原发肿瘤和患侧乳房并获得阴性切缘,同时尽可能地保持胸壁外形和功能,并方便部分患者行乳房重建手术。

6.1.3 腋窝手术原则:腋窝手术的目的是为了切除临床阳性淋巴结,合理范围的清扫从而为评估 N 分期、临床预后和指导术后辅助治疗提供准确依据,并在可能的情况下尽量保留腋窝功能、减少创伤和并发症。ALND 是传统的腋窝区域淋巴结手术方式,SLNB 在临床腋窝淋巴结阴性早期患者中逐渐被推广应用并有取代 ALND 的趋势。SLNB 适应证主要包括:①早期乳腺癌腋窝淋巴结临床评估阴性(包括临床体查和影像检查如 B 超、CT、MRI 等阴性);②临床体查和影像检查可疑但经 B 超引导下淋巴结穿刺活检病理证实阴性;③新辅助治疗前临床腋窝淋巴结阴性,或初始临床腋窝淋巴结阳性、新辅助治疗后转阴的患者(需在新辅助治疗前给阳性淋巴结放置标记并至少取出 3 个前哨淋巴结,并建议同时使用两种示踪方法);④BCS 术后同侧复发/再发患者是否可行再次 SLNB 则存在争议。对于腋窝淋巴结临床阴性早期乳腺癌患者接受 SLNB 后,需遵循以下原则:①术后病理 SLN 阴性或 ITC 者,可免除进一步 ALND;②SLN 为微转移,如接受 BCS 且术后联合全乳放疗者可免除 ALND,如仅接受全乳切除无计划行术后放疗者则仍推荐进一步行 ALND;③SLN 为 1~2 个宏转移,如为 T₁₋₂ 期接受保乳手术且术后联合全乳放疗者、或接受全乳切除手术且拟行包括腋窝的术后放疗者,可考虑免除 ALND,否则仍需行进一步的 ALND;④如 SLN ≥ 3 个宏转移,则直接补充行 ALND^[5-6]。

6.1.4 乳房重建术原则:乳房重建可以帮助乳腺癌患者重塑乳房外形和轮廓,并尽量实现两侧乳房外形对称,最终恢复患者的形体和功能,从而更好地增强患者的自信心、改善生活质量。适用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但对乳房外观美容要求较高的患者。禁忌证包括:①炎性乳腺癌;②肿瘤侵犯皮肤或胸壁基底;③术后切缘阳性等局部复发风险较

高的患者不适合或至少需要慎重考虑乳房重建手术。重建手术根据重建方式分为自体重建、植入物重建,根据重建时机分为即刻重建或延期重建,需要对患者进行充分评估(如肿瘤治疗策略、体型、个体及家属要求、合并疾病及吸烟史等)和沟通交流,并根据各单位的医疗技术条件和重建多学科团队的综合会诊意见来合理选择,从而确定优化的手术安全切缘、全乳切除方式、乳房重建的最佳时机和方法、手术与辅助治疗特别是术后放疗的时序安排等,并特别强调术后放疗指征的选择与无重建的改良根治术保持一致^[7]。

6.2 放疗原则

6.2.1 乳腺癌保乳术后放疗:保乳术后放疗可提高局部区域控制率,并给浸润癌患者带来生存获益,但未改善 DCIS 患者的生存。BCS 术后放疗推荐在完成所有辅助化疗后进行;若无辅助化疗指征,在切口愈合良好、TB 积液吸收机化稳定、上肢功能恢复的前提下,术后放疗建议在术后 8 周内开始,DCIS 可适当推迟至 12 周内开始。术后放疗可与靶向治疗同期进行,而内分泌治疗可以与 BCS 术后放疗同期进行,对放射性肺损伤、乳房纤维化风险高的患者,如有担心则可术后放疗完成后再开始内分泌治疗^[8]。

6.2.1.1 保乳术后豁免放疗:对于接受保乳手术的女性乳腺癌患者,原则上术后均要接受放疗。对于符合 CALGB 9343 与 PRIME II 研究入组条件,同时充分考量患者的伴随基础疾病及其对预计生存期的影响,尊重自身意愿,合理地选择适合患者予以考虑豁免 BCS 术后放疗,概括适应证如下:①年龄 ≥ 65 岁;②激素受体阳性;③术后无区域淋巴结转移;④切缘阴性和原发灶 ≤ 2 cm,或原发肿瘤 ≤ 3 cm 且不能同时存在组织学 III 级和淋巴管/血管侵犯(lymphovascular invasion, LVI);⑤术后接受规范足疗程的内分泌治疗。

需注意到 CALGB 9343 与 PRIME II 研究提示免除放疗组同侧乳腺肿瘤复发(ipsilateral breast tumor recurrence, IBTR)风险仍较放疗组高且随着随访时间的延长而更趋显著。对于符合上述条件的患者考虑豁免放疗时,医生间及 MDT 应充分讨论并与患者沟通,告知若不行放疗可能增加 IBTR 风险;而对于合并肿瘤级别较高、ER 表达强度较低(< 10%)、淋巴血管侵犯等较多不良病理因素时因局部复发风险相对更高,仍应强烈建议患者接受术后放疗。

DCIS 保乳术后豁免放疗比浸润性癌更有争议,即便是部分中危或低危患者,放疗后的局部复发率也显著低于未放疗患者,因此,原则上仍推荐对 DCIS 保乳术后患者行放疗。部分低级别 DCIS 在病理诊断中与重度不典型增生难以鉴别,且生物学行为也偏于“惰性”,被认为是真正的低危复发风险患者,但目前仍缺乏有效的诊断和预测方法筛选出这部分患者。现阶段建议谨慎的个体化选择同时符合以下条件的 DCIS 患者方可考虑免除 BCS 术后放疗:①年龄 ≥ 50 岁;②低、中级别 DCIS;③无粉刺样坏死;④原发灶为单中心且肿物 ≤ 1 cm;⑤手术需适当增加切除范围,阴性切缘安全距离 ≥ 5 mm 以上;⑥同时符合以上条件患者及全面宣教后仍抗拒放疗者。

6.2.1.2 保乳术后 APBI: APBI 是指保乳手术后,采用更有针对性的仅照射 TB 及周围 1~2 cm 乳腺组织,同时增加单次照射分割剂量、频次的局部放疗来代替常规全乳放疗。采用 APBI 可以减轻急性反应,更好的保护心、肺等重要器官,同时具有显著缩短放疗疗程、方便患者、节省资源等优点。目前鼓励患者参加 APBI 相关的临床试验;除临床试验外,接受 APBI 的患者需要严格选择,在有经验的医疗中心结合自身的技术条件和患者意愿有序开展,推荐适应证如下:①年龄 ≥ 50 岁;②浸润性癌肿瘤大小 ≤ 3 cm (T_1 、小 T_2),阴性切缘 ≥ 2 mm;③单纯低-中级别 DCIS、筛查发现、肿瘤大小 ≤ 2.5 cm、阴性切缘 ≥ 3 mm;④前哨淋巴结活检或腋窝淋巴结清扫证实为 N_0 ;⑤单中心病灶;⑥无淋巴血管侵犯;⑦无广泛导管内癌成分;⑧未接受新辅助化疗;⑨最好是 ER 阳性且排除浸润性小叶癌(非必须条件)。

参考国外临床研究和实践,根据照射技术采用不同的放疗剂量。组织间插植:低剂量率照射 45~50 Gy,4~5 d;高剂量率照射 32 Gy 分 8 次,共 4 d,或 34 Gy 分 10 次,共 5 d,2 次/d。单管球囊近距离治疗(MammoSite):34 Gy 分 10 次,2 次/d,共 5 d。术中放疗:20~21 Gy,1 次。三维适形放疗 38.5 Gy 分 10 次,共 5 d,2 次/d;IMRT 40 Gy 分 15 次,1 次/d,或 30 Gy 分 5 次,隔天 1 次。

6.2.1.3 保乳术后全乳 \pm TB 补量放疗:保乳术后全乳放疗适用于 N_0 和无高危因素的 N_1 患者,可以采用常规分割放疗和大分割放疗模式。常规分割放疗单次照射剂量为 1.8~2.0 Gy,总量为 45~50 Gy,4.5~5.0 周完成。目前大分割放疗主要应用

于单纯全乳放疗(无论年龄、疾病分期或是否使用全身性治疗),推荐的分割剂量方案是 40 Gy 分 15 次或 42.56 Gy 分 16 次,可采用三维适形放疗和 IMRT 技术,关键是放疗计划应满足达到剂量均匀性目标(即乳腺组织放疗野接受剂量 $>105\%$ 处方剂量的体积应尽量减少)。

TB 补量是进一步减少高危患者局部复发的重要手段。保乳术后绝大部分局部复发出现在 TB 附近。TB 补量虽不能改善生存,但可降低保乳术后患者的局部复发率及后续乳房切除率;同时,乳房重度纤维化的发生率也相应增加。对符合以下标准的患者,建议 TB 补量:①浸润性乳腺癌:年龄 ≤ 50 岁、任意级别,或 51 岁至 70 岁、高级别,或切缘阳性;② DCIS:年龄 ≤ 50 岁,或高级别,或切缘边距 < 2 mm,或阳性切缘。

对符合以下标准的复发风险较低的患者,可考虑不行 TB 补量:①浸润性乳腺癌:年龄 > 70 岁、激素受体阳性、低中级别并有足够的阴性切缘(边距 ≥ 2 mm);② DCIS:年龄 > 50 岁、经筛查发现、肿瘤大小 ≤ 2.5 cm、低中级别、并有足够的阴性切缘(边距 ≥ 3 mm)。对于不符合上述标准的患者,医师可以根据患者情况权衡利弊(肿瘤控制和美容效果),做出个体化决策。

TB 补量可采用外照射(电子线或 X 线)和近距离治疗的方式实施。电子线补量是常用的方式,推荐全乳放疗后序贯外照射的方式进行补量,除临床研究不推荐同步推量的方式补量。TB 补量的照射剂量为:切缘阴性,10 Gy 分 4~5 次;切缘阳性,14~16 Gy 分 7~8 次或 12.5 Gy 分 5 次。对需行 TB 补量的患者,准确的 TB 定位是提高局部控制和减少正常组织损伤的关键。保乳手术后的瘢痕不一定与肿瘤切除位置一致,建议在手术时用手术夹标记 TB 位置,基于术前/术后 MRI 的放疗计划可以帮助更好的确定治疗野形状和 TB 深度。

6.2.1.4 保乳术后全乳+淋巴引流区放疗:保乳术后患者是否行 RNI,主要取决于淋巴结受累情况,同时也需考虑原发肿瘤分期、是否存在高危因素等。术后病理分期为 pN_3 、 N_3 是绝对的 RNI 适应证, pN_1 则存在一定争议,在复发风险较低的患者中,术后 RNI 增加的不良反应可能会超过获益。因此,对乳腺癌保乳术后 RNI 的选择,给予以下推荐:①腋窝淋巴结清扫或前哨淋巴结活检提示无淋巴结转移的含高危因素的患者,即根据 MA 20 研究入组标准, T_{3-4} 期或者 T_2 且腋窝淋巴结清扫 < 10 个同时具有以

下至少一种情况:高组织学分级,ER 阴性或 LVI,可考虑个体化行 RNI,照射范围包括患侧锁骨上、下区,内乳照射应根据个体情况决定。②接受腋窝淋巴结清扫的患者,若阳性淋巴结 ≥ 4 个,应行 RNI,照射范围包括患侧锁骨上、下区及内乳淋巴结引流区(保证心肺安全前提下)。③接受腋窝淋巴结清扫,阳性淋巴结数为 1~3 个的患者,为了尽可能降低复发风险,原则上建议行 RNI,可选择低危复发风险患者予以免除 RNI。照射范围包括患侧锁骨上、下区,内乳照射应根据个体情况决定。年轻、HR 阴性、广泛脉管癌栓、原发灶位于内侧/中央象限、组织学分级高级别等危险因素的重叠可能会增加 RNI 的重要性。④前哨淋巴结阳性且未行腋窝淋巴结清扫的患者,对于 T₁₋₂ 期、1~2 个前哨淋巴结阳性的浸润性乳腺癌,可考虑予以全乳高位切线野放疗(即切线野上界位于腋骨头下 2 cm 以内),如采用调强放疗(intensity-modulated radiotherapy, IMRT)技术则需注意将低、中位腋窝与患侧全乳设为一体化靶区进行勾画与照射;但对于不符合该标准的保乳术后患者,照射范围建议包括患侧乳房、锁骨上及腋窝淋巴结引流区。内乳照射应根据个体具体情况决定,综合考虑内乳转移风险、解剖结构以及心脏保护等因素。

推荐淋巴引流区放疗剂量为 50 Gy 分 25 次,5 周完成。可以在临床研究框架下采用大分割放疗^[9]。

6.2.1.5 新辅助化疗后保乳术后放疗:对于接受新辅助化疗降期后行保乳手术的患者,无论治疗反应如何,均应行术后全乳+TB 补量放疗。TB 靶区一般根据新辅助化疗后保乳手术的实际切除范围来确定,必要时也应参考化疗前临床分期及术后病理分期确定(关键是手术前对原发肿瘤退缩情况和方式的准确评估,以及阴性切缘的保障)。新辅助化疗术后病理淋巴结阳性的所有患者或新辅助化疗前初始临床分期为 III 期的患者,术后常规行全乳联合 RNI。对于初始分期 II 期区域淋巴结阳性的 cN₁ 期患者,在新辅助化疗后达 ypN₀ 期者,原则上仍需行术后全乳联合 RNI;临床实践中也可以选取一些低危患者予以谨慎地个体化免除 RNI,如原发灶和腋窝淋巴结新辅助化疗后均达 pCR,年龄 >40 岁,不合并相关病理危险因素(如组织学 3 级、脉管癌栓、激素受体阴性等)。

新辅助化疗后保乳术后的预防放疗剂量,参照前述无新辅助化疗情况。

6.2.2 乳腺癌乳房切除术后放疗

6.2.2.1 无新辅助化疗乳房切除术后放疗:乳腺癌全乳切除术后选择复发风险较高的患者进行放疗可以降低局部区域复发率、肿瘤失败率(局部区域复发和远处转移)、乳腺癌死亡率,最终降低总死亡率。放疗指征如下:①T₄ 期患者(患侧乳腺皮肤或胸壁存在肿瘤受累)无论有无淋巴结转移,都应给予术后放疗;腋窝转移淋巴结 ≥ 4 个患者,无论 T 分期如何,都应给予术后放疗;无腋窝淋巴结转移但乳腺原发病变直径 >5.0 cm 者,强烈推荐行术后放疗。②原发病变 ≤ 5.0 cm,且腋窝淋巴结转移 1~3 个阳性者,存在较大的异质性,放疗指征的确定不仅需要参考患者临床和病理特征,同时还要考虑全身治疗情况。临床实践中应该充分考虑患者术后放疗的获益与风险,术后放疗可能在包含以下因素的患者中获益较大:年龄 <45 岁、T₂ 分期、腋窝淋巴结清扫数目 <10 个且转移比例 $>20\%$ 、HR 阴性、HER-2 过表达且未接受靶向治疗、组织学分级高、脉管癌栓阳性以及未经过规范全身治疗等。对于满足以下条件的患者:年老或有合并症、预期寿命较短、T₁ 期、脉管癌栓阴性、仅有 1 个淋巴结转移或转移淋巴结转移灶较小、肿瘤分级低、HR+等,充分与患方沟通后可考虑豁免放疗。③T₁₋₂ 期乳腺单纯切除联合 SLNB,如 SLN 阳性,尤其是宏转移的情况建议进一步腋窝清扫。如果前哨淋巴结负荷较小,是否有必要清扫存在一定争议。建议根据患者已有的临床病理信息,即使不知道是否有其他的腋窝非前哨淋巴结转移已经认为需要做术后放疗,可以选择腋窝放疗替代腋窝清扫;如果单纯依靠前哨淋巴结的病理信息无法判断是否需行术后放疗,建议行腋窝清扫^[10-16]。

6.2.2.1.1 照射范围:胸壁和锁骨上淋巴引流区是术后放疗的主要靶区。对于 pT₃N₀ 期患者,无高危因素(如 HR+、无脉管癌栓、分级低等)时,可以考虑单纯胸壁照射。

内乳照射目前存在争议,推荐具备下列条件患者考虑行内乳照射:①腋窝淋巴结清扫术后淋巴结转移 ≥ 4 个;②原发肿瘤位于内象限或中央区且伴有腋窝淋巴结转移;③年龄 <35 岁且伴有腋窝淋巴结转移;④初诊时影像学诊断内乳淋巴结转移或经病理证实内乳淋巴结转移但未行内乳淋巴结清扫。

内乳照射建议应用现代精准放疗技术,以便准确评估心脏等正常组织照射剂量,同时把握全身治疗及放疗对心脏相关损伤与内乳预防照射的获益与

风险,必要时多学科充分沟通,或鼓励患者参加临床试验。

腋窝清扫彻底的患者,不需要预防照射。腋窝放疗可用于具有以下腋窝复发高危因素的患者,但需要权衡肿瘤复发风险和放疗增加淋巴水肿的风险。高危因素包括:①腋窝清扫不彻底,根据患者术前腋窝转移淋巴结负荷、术中淋巴结与周围血管粘连情况及手术清扫的彻底程度、放疗前腋窝查体及影像学综合评估判断淋巴结是否残留;②淋巴结包膜外侵犯;③腋窝淋巴结转移数目较多同时阳性百分比高;④腋窝淋巴结阳性,腋窝淋巴结清扫总数<10个。但需要区分腋窝淋巴结总数少是因为手术清扫不足还是病理取材不充分,必要时与外科医师和病理科医师进行沟通^[17]。

6.2.2.1.2 照射剂量:胸壁和 RNI 剂量目前推荐为 50 Gy 分 25 次,5 周完成。有经验的单位可以采用大分割放疗 43.5 Gy 分 15 次,3 周完成,也可以在临床研究的框架下采用大分割放疗。

6.2.2.2 新辅助化疗后改良根治术后放疗:新辅助化疗后的辅助放疗决策尚无Ⅲ期随机对照临床试验结果可以参考,目前推荐为结合患者新辅助治疗前的临床分期和新辅助化疗后的病理分期,结合患者、肿瘤特征,进行放疗决策。放疗指征如下:①新辅助化疗前初始分期为Ⅲ期及新辅助后腋窝淋巴结阳性的患者,推荐术后放疗;②初始临床分期为Ⅱ期(cN₁期),新辅助化疗后术后病理腋窝淋巴结阴性,是否行术后放疗存在争议,鼓励患者参加临床研究。临床上可选择有高危因素患者行术后放疗:年龄≤40岁、ypT>2cm、脉管瘤栓阳性、预后不良的分子亚型(激素受体阴性、HER-2 阳性且未行靶向治疗)等^[18-21]。

新辅助化疗后放疗的照射范围、剂量及分割模式和未接受新辅助治疗的改良根治术后放疗基本相同。初诊 LABC 新辅助化疗术后放疗时需要注意,明显皮肤受侵或诊断为炎性乳癌的 LABC,可以考虑在全胸壁照射 50 Gy 分 25 次后,对游离皮瓣范围的胸壁给予补量照射 10~16 Gy;放疗时可增加皮肤表面填充物的使用次数,保证皮肤剂量充分。初诊时有锁骨上或内乳淋巴结转移的患者,在局部区域预防照射后应对原锁骨上或内乳淋巴结转移部位加量照射。如果化疗后锁骨上或内乳淋巴结达到完全缓解,加量 10 Gy 分 5 次;如果化疗后锁骨上或内乳淋巴结仍有残存,加量 16~20 Gy 分 8~10 次。要求患者初诊基线评估时行 CT 检查明确最初的淋

巴结转移部位,并穿刺明确病理学诊断,为后续放疗确定补量照射范围提供参考。

6.2.3 乳腺重建后放疗:全乳切除术后乳房重建患者的放疗指征与相同分期、未做重建的患者一样,但在决策时需要额外权衡重建植入物的放疗并发症风险以及重建对放疗技术的挑战。

自体重建组织可以很好地耐受放疗,放疗未增加自体重建患者的并发症风险。由于放疗后可能会导致自体植入物组织萎缩,可以在手术时将重建乳房体积设计略大于对侧乳腺。

假体重建的使用逐年上升,放疗增加假体包膜挛缩风险,降低美容效果。分阶段重建时,放疗介入时机可以在永久假体植入之前或之后。在永久假体植入之前放疗,直接照射组织扩张器,对后续的假体包膜挛缩影响小,但重建失败率增高。在永久假体植入之后放疗,重建失败率低,但包膜挛缩并发症增加。此外,放疗介入时机的选择还需要考量因植入永久假体手术而导致的放疗延迟对肿瘤疗效影响,对复发高危患者最好不要过长延迟放疗。

在永久假体植入之前放疗的患者,为提高重建成功率,放疗定位前需要完成扩张器注水程序保证充分的组织扩张,直到放疗结束都不允许往扩张器内注入或者抽出盐水,以保证靶区的体积和位置始终一致。

放疗需要照射同侧胸壁+区域淋巴引流区,RNI 原则同未做重建的患者。放疗剂量采用常规分割 50 Gy 分 25 次,5 周完成。传统的根治术将会有 5%~10%的腺体残留,皮下组织内丰富的淋巴管网是肿瘤转移至腋窝或内乳淋巴结的重要途径,这些均是重建术后胸壁放疗的重要靶区。因为位置表浅,部分靶区位于剂量建成区,放疗计划设计时特别注意,在有摆位误差的情况下,照射野包全靶区。根据所使用放疗技术的建成区范围,推荐在胸壁皮肤表面垫组织填充物照射 10~15 次,以保证靶区剂量充分。

6.2.4 不可手术切除的 LABC 放疗:LABC 是指乳腺和区域淋巴引流区肿瘤负荷较大,但尚无远处器官转移,通常意义上是指当原发灶直径>5 cm,在乳房内广泛浸润或出现有皮肤和胸壁粘连固定和/或区域转移的腋淋巴结互相融合或同侧锁骨上内乳淋巴结转移,但在临床上未发现远处转移的一类乳腺癌,多为临床Ⅲ期。炎性乳癌是 LABC 中的一种特殊类型^[22]。

6.2.4.1 不可手术切除 LABC 的术前放疗:新

辅助化疗疗效欠佳, 术后评估仍无法手术切除患者, 与外科医生共同评估后可以考虑术前放疗。术前放疗的照射范围包括全乳腺+淋巴引流区。放疗剂量为 45~50 Gy, 常规分割。放疗后 4~6 周手术。

6.2.4.2 不可手术切除的 LABC 姑息放疗: 新辅助化疗疗效欠佳, 术后评估仍无法手术切除的患者, 首先尝试术前放疗。如果术前放疗 45~50 Gy 时, 评估肿瘤疗效不佳, 可改为单纯姑息放疗。可能的情况下, 对残留病灶追加剂量 10~25 Gy, 尽可能增加局控概率。对于年老体弱无法耐受手术或拒绝手术的患者, 可以视肿瘤情况和正常器官耐受性, 直接给予上述的全乳+淋巴引流区照射、TB 补量, 或单纯肿瘤局部姑息放疗。皮肤受侵乳腺癌患者放疗时应提高皮肤及皮下区的照射量, 可每日或隔日加用填充物。

6.2.5 转移性乳腺癌放疗: 通常认为, 转移性乳腺癌是不可治愈的疾病, 但可以被治疗, 治疗的主要目的是缓解症状、延缓疾病进展、改善生活质量、延长生存。但寡转移乳腺癌在获得广泛扩散能力之前, 有潜在的可治愈性。转移性乳腺癌的治疗需要多学科专家团队共同参与, 首选全身治疗如化疗、内分泌治疗或靶向治疗, 部分患者可以在适当的时机给予局部放疗。

6.2.5.1 初诊 IV 期乳腺癌术后局部区域放疗: 初诊 IV 期乳腺癌系统治疗后局部区域手术和放疗可显著降低局部区域复发率, 但未提高总生存率。局部区域治疗首选手术, 术后局部区域放疗推荐用于保乳术后或 T₃₋₄/N+ 的全乳切除患者, 或通过多学科讨论来确定。原发肿瘤破溃、出血时, 可给予姑息性的局部治疗。积极的局部治疗可能会对某些患者(如全身治疗反应好、转移病变局限、肿瘤生物学行为偏惰性)存在生存获益。无法手术或拒绝手术者, 可以直接选用放疗^[23-25]。

6.2.5.2 骨转移的放疗: 放疗是乳腺癌骨转移姑息性治疗的有效手段, 可以缓解骨痛、减少病理性骨折的风险。体外照射是骨转移姑息性放疗的常用方法^[26]。

6.2.5.2.1 适应证: 有症状的骨转移灶, 以缓解骨痛或恢复功能; 负重部位骨转移如脊椎或股骨的放疗, 可以预防病理性骨折; 长骨病理性骨折、椎体压缩或变形, 可予以外科固定后行局部放疗; 预防椎体转移进展为脊髓压迫; 出现脊髓压迫, 评估能否予以外科减压, 如不能实施减压/固定术, 可予以急诊放疗。

6.2.5.2.2 推荐放疗剂量: 体外照射常用的剂量及分割模式主要有以下 3 种: 30 Gy 分 10 次, 20 Gy 分 5 次, 8 Gy 1 次。上述放疗剂量缓解骨痛的疗效无差异, 但 8 Gy 1 次的缓解期短, 需要再次放疗的比例更高, 目前更多推荐用于一般状态差、活动受限、预计生存期短等情况。对于寡转移病灶, 可考虑给与较高剂量或根治剂量照射。

放疗缓解骨痛的显效需要一定时间, 对于放疗显效前或放疗不能完全控制疼痛的患者, 应根据患者疼痛程度使用镇痛药物及必要的双膦酸盐治疗。

6.2.5.3 脑转移放疗: 乳腺癌脑转移全身药物治疗的效果有限, 需结合放疗和/或手术治疗^[27-28]。

6.2.5.3.1 放疗原则: 对于脑转移灶数目有限(1~3 个), 病灶直径 > 3 cm, 病灶出现明显水肿或占位效应, 卡式评分良好或需要活检明确病理及分子亚型时, 可以优先考虑手术切除。

若脑转移数目 1~4 个, 病灶位于特殊位置(如基底核、脑干或功能区等)存在手术禁忌。卡式评分良好可以优先考虑立体定向放射外科(stereotaxic radiosurgery, SRS)或分次立体定向放疗(fractional stereotactic radiotherapy, FSRT), 或对有症状的较大病灶行手术切除联合术后放疗, 对其他较小的病灶则行 SRS。肿瘤直径 > 3 cm 或放疗照射体积 > 10 cm³ 或 > 12 cm³, 优先考虑 FSRT。若患者卡式评分 < 70, 脑转移灶进展迅速、弥漫性脑转移或脑膜转移, 应优先考虑全脑放疗(whole brain radiotherapy, WBRT)。

转移灶数目有限(1~3 个)的脑转移患者, 接受 R₀ 手术切除或 SRS 后, WBRT 不作为常规推荐。

6.2.5.3.2 放疗剂量推荐: ①WBRT: 30 Gy 分 10 次, 20 Gy 分 5 次。WBRT 时可行海马保护以减少因 WBRT 引起的认知功能障碍和记忆减退。②SRS: 肿瘤直径 ≤ 2 cm, 推荐 24 Gy 1 次; 肿瘤直径 2.1~3.0 cm, 推荐 18 Gy 1 次; 肿瘤直径 3.1~4.0 cm, 推荐 15 Gy 1 次。③FSRT: 剂量分割方案需要基于病变大小、数目、部位等情况综合考虑。

6.2.5.4 寡转移乳腺癌的放疗: 寡转移乳腺癌。

在获得广泛扩散能力之前, 有潜在的可治愈性, 在全身治疗的基础上, 加强局部治疗手段(放疗、手术或射频治疗等)有可能会提高患者的无瘤生存率和总生存率。局部治疗的主要目的是缓解症状、延长生存、不增加不良反应。目前局部治疗的价值尚未完全确定, 临床实践可以遵循个体化治疗原则或由多学科团队共同制定。放疗因其无创性、可同时

治疗多个病灶等优势,在临床上多用于治疗脑、骨、肺、肝、淋巴结等寡转移灶,首选立体定向体部放疗技术。剂量分割取决于与转移部位及周围危及器官对放疗的耐受性,尚无最佳剂量分割推荐。原则上,在满足正常组织限量要求的前提下,尽量提高生物等效剂量(biological equivalent dose, BED),如 ≥ 100 Gy。可以采用 3、5 次分割或其他分割,不同分割的正常组织限量要求可以参考 AAPM 101 推荐。

6.2.6 局部区域复发乳腺癌放疗:乳腺癌局部复发包括保乳术后同侧乳房内肿瘤复发或乳房切除术后同侧胸壁复发;区域复发包括同侧腋窝、锁骨上下、内乳、胸肌间淋巴结复发。同侧乳房肿瘤复发的预后最好,其次为胸壁复发,区域淋巴结复发的预后最差。

对于单纯局部区域复发的患者,需要对复发灶活检,重新获得病理学诊断指导全身治疗,包括放疗、手术等在内的局部治疗不可缺少。推荐通过多学科讨论,全面系统评估后制订个体化的综合治疗方案,力争根治性治疗^[29-31]。

6.2.6.1 胸壁复发后放疗

6.2.6.1.1 既往未接受放疗:乳房切除术后胸壁复发灶者,若病灶可手术切除,推荐复发灶局部扩大切除,然后术后放疗。放疗靶区应包括患侧胸壁和区域淋巴结。胸壁复发灶不可手术切除者,推荐先行全身性治疗,提高手术切除率,然后术后放疗。如全身治疗后仍无法手术,则根据局部病变的退缩情况,给予胸壁和锁骨 RNI。

亚临床病灶给予放疗剂量 50 Gy 分 25 次或其他相应的 BED,复发病灶手术 TB 放疗剂量需要至 60 Gy,未完全切除者放疗剂量需要 60 Gy。

6.2.6.1.2 既往接受过放疗:若复发灶不能手术或切除不完全,先行全身治疗有助于增加局部治疗成功的可能性。胸壁复发灶是否行二程放疗,需综合考虑病灶范围、首程放疗与复发的间隔时间、剂量,放疗后正常组织损伤的程度等因素,权衡二程放疗的风险和获益后,可选择对复发部位行局部放疗。研究显示胸壁二程放疗中位间隔时间为 38~58 个月,中位累及剂量 80~110 Gy,耐受性和局控率较好。放疗时可联合热疗以提高缓解率。

6.2.6.2 区域淋巴结复发后放疗

6.2.6.2.1 腋窝淋巴结复发:①既往腋窝未手术或仅前哨淋巴结活检者,建议腋窝清扫手术。既往未接受过放疗的患者在腋窝清扫手术后,需要对区域淋巴结和患侧胸壁行预防性照射。术后放疗是

否照射腋窝,需要根据手术清扫的彻底程度权衡腋窝复发风险和上肢水肿风险。②既往腋窝清扫者,腋窝复发者建议行复发灶切除术。对于复发病变不可手术者,可以先给予全身治疗,若疗效评估肿瘤缩小,尽可能手术。若仍为不可手术者可以考虑腋窝放疗,但需要参考既往是否接受过局部区域放疗,二程放疗应慎重。

亚临床病灶给予 50 Gy 分 25 次或其他相应的 BED,复发病灶放疗剂量需要追加至 ≥ 60 Gy。

6.2.6.2.2 锁骨上/下淋巴结复发:对于锁骨上/下淋巴结复发者,手术的作用不确定,一般在全身治疗后给予放疗。①既往未接受过放疗者:放疗靶区需要包括锁骨上/下淋巴引流区和患侧胸壁±内乳区。亚临床病灶给予 50 Gy 分 25 次或其他相应的 BED,复发病灶放疗剂量需要追加至 60 Gy 以上。②既往接受过放疗者:对于胸壁接受过放疗的患者,放疗靶区包括锁骨上/下淋巴引流区。推荐与既往放疗计划进行融合,合理评估照射野与原照射野衔接处靶区的精确性及剂量分布的均匀性,保证靶区剂量的同时避免正常组织的超量照射。

考虑到臂丛神经的耐受性,一般不推荐对锁骨上邻近臂丛的复发淋巴结进行二程放疗。但若患者已经出现疼痛、出血、神经压迫等严重的临床症状,在全身治疗疗效差及充分评估风险获益比的情况下,有选择地行局部放疗。通过应用新技术,优化靶区剂量分布适形性,缩小照射野,降低最大剂量等方式尽可能减少并发症的发生。

6.2.6.2.3 内乳淋巴结复发:对于内乳淋巴结复发者,一般在全身治疗后给予放疗。①既往未接受过放疗者:放疗靶区需要包括内乳淋巴引流区、锁骨上/下和患侧胸壁。亚临床病灶给予放疗剂量 50 Gy 分 25 次或其他相应的 BED,复发病灶放疗剂量需要追加至 60 Gy 以上。②既往接受过放疗者:根据既往照射范围决定二程放疗靶区。如对于胸壁接受过放疗的患者,放疗靶区包括锁骨上/下和内乳淋巴引流区。对于胸壁和锁骨上/下区接受过放疗的患者,放疗靶区包括内乳淋巴引流区。推荐与既往放疗计划进行融合,合理评估照射野与原照射野衔接处靶区的精确性及剂量分布的均匀性,保证靶区剂量的同时避免正常组织的超量照射。对于内乳淋巴结接受过放疗的患者,在全身治疗疗效差及充分评估放疗风险获益比最大的情况下,有选择地行局部放疗。

迄今为止,很少有资料支持区域淋巴结复发者

的二程放疗,故无论腋窝、锁上还是内乳的二程放疗应谨慎实施。

6.2.6.3 保乳术后乳腺复发后放疗:保乳术后乳腺复发的标准治疗是挽救性乳房切除术。初诊未做过放疗者,可考虑术后给予患侧胸壁放疗+RNI,放疗剂量 50 Gy 分 25 次或其他相应的 BED。保乳术后乳腺复发后可以选择性采用再次保乳术,术后 APBI。推荐在临床试验中使用。

尽管给出了上述推荐,但关于乳腺癌局部区域复发的诊治,目前缺乏高级别的循证医学证据,尤其是二程放疗的选择、剂量、靶区及正常组织限量等定义模糊,临床实践中的处理也不尽相同,需要从复发部位、既往放疗剂量、间隔时间、分割模式、正常组织损伤、并发症的风险、患者预后、疾病的严重程度等因素综合考虑。推荐多学科、个体化的治疗,期待开展更多的、更具规模的随机前瞻性临床研究。

6.2.7 OBC 术后放疗:OBC 是以腋窝转移淋巴结或者其他部位远处转移为首发症状就诊,经过临床查体及影像学检查甚至术后病理学检验均未能发现或不能确定乳腺内病灶的一类疾病。OBC 以腋下肿块为首发症状者最为多见,诊断需要病理证实为转移性腺癌,来源于乳腺。乳腺钼靶、B 超、特别是 MRI 检查均未发现乳腺内病灶,才能诊断为 OBC。需要与乳腺腋尾部癌、副乳腺癌 (accessory breast carcinoma, ABC) 鉴别,并排除其他脏器来源的以淋巴结转移为首发症状的恶性肿瘤疾病。

OBC 相当于 AJCC 分期中 T₀N₁₋₂M₀ 期 (II-III 期),治疗原则与相同分期的非 OBC 相仿。手术可以采用全乳切除加腋窝淋巴结清扫术、或保乳加腋窝淋巴结清扫术。保乳可以是完整的保留乳房,不进行手术干预,也可以是可疑病灶所属象限的象限切除。目前认为全乳切除和保乳术的疗效无差别,临床上越来越多采用保乳术。术后放疗指征、照射范围和剂量参考相同分期的非 OBC。值得注意的是,保乳术后全乳放疗后不需要 TB 补量;全乳切除术后除了照射淋巴引流区,一般还需要照射全胸壁^[32-33]。

6.2.8 ABC 术后放疗:ABC 最常见于腋窝部位,既往副乳腺显著或哺乳期及经期腋下胀痛者,支持 ABC 的诊断。副乳腺癌确诊依靠病理学诊断,诊断副乳腺癌应注意病灶位于副乳腺内,与正常乳腺组织不连续,而是完全独立的结构;镜下癌旁组织可见乳腺大导管、导管内癌或正常腺小叶结构。应注意与乳腺尾部癌、OBC、淋巴瘤、腋窝部汗腺癌及其

他器官恶性肿瘤的腋窝淋巴结转移等鉴别。

手术多采用副乳腺区扩大切除加同侧腋窝淋巴结清扫。如果手术已完整切除全部的副乳腺组织,并且未见腋窝淋巴结转移,则不需要术后放疗。如果手术行副乳肿物切除或扩大切除,类似常规乳腺癌中的保乳手术,术后放疗范围包括副乳腺。如果同时存在区域淋巴结转移,术后区域淋巴结的预防照射原则及照射范围参考常规乳腺癌的术后放疗原则进行。照射剂量分割也参考常规乳腺癌。

6.2.9 乳腺癌术后放疗的模拟定位、靶区和危及器官勾画

6.2.9.1 模拟定位:乳腺癌术后放疗推荐基于 CT 定位的三维治疗计划,提高靶区精确性及剂量分布均匀性,合理评估正常组织的照射体积和剂量。

体位固定原则是保证患者放疗时体位的重复性和稳定性,同时兼顾患者的舒适性。常用的体位固定方式包括乳腺专用托架固定、发泡胶固定、热塑膜固定、真空垫固定、热塑膜与真空垫/发泡胶/乳腺托架联合固定,以及热塑膜与真空垫(发泡胶)加体架联合固定等。一般采用仰卧位,但对于乳腺体积较大或者需要特别保护心脏的患者推荐采用俯卧位。仰卧位的患者,患侧手臂外展上举尽可能 $\geq 90^\circ$,尽量保证上肢的软组织高于胸壁/乳房切线野的上界。对于需要照射锁骨上区的患者,应避免锁骨上窝处皮肤褶皱的出现。胸壁尽可能暴露照射区域,保证剂量不受固定装置的影响,如去除患侧胸壁或乳腺放疗区域的热塑膜等。采用俯卧位接受放疗患者推荐采用乳腺俯卧位专用固定装置。

在 CT 扫描之前,可先用不透射线的线圈或点标记临床可见或可触及的乳腺外轮廓以及乳腺/胸壁瘢痕。推荐 CT 扫描层厚 3~5 mm,扫描范围从乳突至肺底下 5 cm。

6.2.9.2 临床靶区 (clinical target volume, CTV) 勾画:勾画乳腺/胸壁和淋巴引流区的 CTV,根据摆位误差外放计划靶区 (planning target volume, PTV)。

6.2.9.2.1 全乳腺 CTV:全乳腺 CTV (CTV_B) 基于定位标记的范围及 CT 上可见的乳腺组织并参考解剖标记,包括 TB-CTV。一般上界不超过胸锁关节水平;下界在乳腺皱褶水平;内界不超过胸骨旁;外界可参考对侧乳腺;皮下 5 mm 为剂量建成区,为更准确的评估处方剂量,前界收至皮下 5 mm,如果乳腺体积小,前界可以考虑收到皮下 3 mm;后界一般包全胸大肌筋膜即可。胸肌间淋巴结转移风险高(如需要 RNI)的患者,后界可以考虑包全胸肌

间,但不包括肋骨、肋间肌。

6.2.9.2.2 乳腺 TB:保乳术后 TB 指的是肿块切除术后的术腔,随着术后血肿、血清肿的吸收,肉芽组织形成、机化以及纤维化,最终局部形成区别于正常乳腺组织的术后复合物。术后改变在 CT 上的可视性差异较大。如果在手术中采用钛夹标记术腔的各个边缘,即在内外前后头尾方向各标记至少 1 个钛夹,则不同医师 TB 勾画的一致性明显提高。因此, TB 的定义为术后改变,包括术后的血肿、血清肿以及术中标记的钛夹^[34]。

CTV_TB:推荐 TB 三维外扩 1 cm,不超出全乳腺 CTV。

6.2.9.2.3 部分乳腺:部分乳腺的 CTV 以上述 TB 的靶区为基础,推荐 TB 三维外扩 1.5 cm,不超出全乳 CTV。

6.2.9.2.4 锁骨上下区(腋窝Ⅲ组):锁骨下区(腋窝Ⅲ组):这一组淋巴结又称“锁骨下”淋巴结或者“腋顶”淋巴结。通常上界为锁骨下静脉上 5 mm 或者锁骨上动脉上缘;下界为锁骨下静脉下 5 mm;前界为胸大肌;后界为腋静脉后方 5 mm 或肋骨肋间肌前方;内侧界为锁骨头水平与锁骨下静脉与颈内静脉结合处;外侧界为胸小肌内侧缘。

锁骨上区:包括锁骨上内侧组和外侧组淋巴结。内侧组是最常见的转移部位,也是常规照射部位;高危患者建议同时包括外侧组(即颈后三角区)。内侧组:上界为环状软骨下缘;下界为颈内静脉与锁骨下静脉结合处;前界为胸锁乳突肌或者锁骨内侧;后界为斜角肌前缘;内侧界包括颈内静脉,但不包括甲状腺及颈总动脉;外侧界在上方为胸锁乳突肌,下方为第 1 肋锁骨结合处。

6.2.9.2.5 腋窝(I/II组)

腋窝第 I 组淋巴结:通常上界为腋静脉上缘上 5 mm,或者腋动脉出胸小肌外侧水平,为避免对肱骨头及周围肌肉组织的照射,上界距离肱骨头下及内侧 1 cm;下界为第 4 侧肋水平,包括前哨淋巴结位置。前界为胸大肌以及胸小肌的侧缘;后界在上方以肩胛下肌和三角肌前方,胸背血管水平为界,后界在下方平背阔肌或者三角肌与肋间肌水平连线,不要求把肌肉之间的向后突出的狭小间隙包入 CTV,这主要基于该区域复发率非常低以及减少对正常组织的照射,降低肺的剂量;内界在上方为胸小肌的外侧缘,下方为肋骨肋间肌;外界为一条假想的线,即胸大肌外侧与三角肌前外侧(上)或者背阔肌(下)连线。

腋窝第 II 组淋巴结:这一组淋巴结位于胸小肌的后方,通常上界也为腋静脉上缘上 5 mm 或者腋动脉上缘;下界为胸小肌下方;前界为胸小肌后缘;后界为腋静脉后方 5 mm 或肋骨肋间肌前方;内侧界为胸小肌内侧缘;外侧界:胸小肌的外侧缘。

胸肌间淋巴结:这一组淋巴结在胸小肌前方与腋窝第 II 组淋巴结伴行,又称“Rotter”淋巴结,上界也为腋静脉上缘上 5 mm 或者腋动脉上缘;下界为胸小肌下方;前界为胸大肌后缘;后界为胸小肌前缘;内侧界为胸小肌内侧缘;外侧界:胸小肌的外侧缘。

6.2.9.2.6 内乳:这一组淋巴结包括内乳动静脉周围 5 mm 范围。内乳淋巴结在上界与锁骨上淋巴结下界衔接。下界为第 4 前肋上缘,如果肿瘤位于内下方,下界可以考虑延伸至第 5 前肋上缘;前界为内乳血管前缘;后界为胸膜;内侧界为内乳血管(静脉)内侧 5 mm,但在第一肋间隙以上内乳静脉折向深面,在此以上至锁骨上野下界为内乳动脉内侧 5 mm;外侧界为内乳血管(动脉)外侧 5 mm。

6.2.9.2.7 胸壁:参考临床标记及以下的解剖边界,强调胸壁瘢痕应该完全包括在胸壁 CTV 内,手术引流口不强制包括在胸壁 CTV 之内。上界:锁骨头下缘或者参考临床标记及对侧乳腺上缘;下界:参考对侧乳腺皱褶;内界:不超过胸骨旁;外界:参考临床标记及对侧乳腺外侧界,一般不超过腋中线水平;前界:皮肤;后界:考虑到改良根治术后放疗患者均为 III 期或高危 II 期,胸肌间淋巴结转移风险高,胸壁后界建议包全胸肌间,但不包括肋骨、肋间肌,除非肋骨肋间肌受侵。然而,患者在接受乳房切除术后,皮肤及皮下组织很薄,有时候紧贴胸肌或者肋骨肋间肌,因此,即使没有肋骨肋间肌侵犯,在临床实际勾画胸壁 CTV 的时候需要包括邻近肋骨肋间肌几毫米,从而弥补实际体积的不足。

扩张器/假体植入或自体组织重建后的胸壁 CTV 勾画,遵循以上胸壁勾画的原则,参考手术记录,根据植入物的位置决定是否完全包括植入物。如果植入物在胸大肌前方,胸壁 CTV 需要包全植入物前方的皮下组织和植入物后方的胸肌;如果植入物在胸大肌后方,胸壁 CTV 包括植入物前缘即可^[35]。

6.2.9.3 正常器官勾画:正常组织勾画主要包括心脏、冠脉左前降支和右冠状动脉、左肺、右肺、脊髓、正常乳腺、甲状腺、患侧臂丛、食管、患侧肩关节、肝脏、胃。

6.2.9.3.1 心脏、冠脉左前降支(left anterior descending, LAD)、冠脉右主干(right artery, RA):①心脏沿着心包轮廓进行勾画。上界:右肺动脉干下缘水平,下界至心尖。②LAD 从主动脉起始部发出冠脉左主干,长约 2 cm,然后分出 LAD,走行在室间沟内。LAD 不包括左主干,向下勾画全长达心尖水平。考虑到心脏跳动的计划的危险体积(planning risk volume, PRV),LAD 勾画统一直径为 1 cm。③RA:从主动脉起始部发出,走行在右侧房室间隔处,勾画全长。考虑到心脏跳动的 PRV,RA 勾画统一直径为 1 cm。

6.2.9.3.2 肺:在肺窗上分开勾画左、右肺。包括所有膨胀的、萎陷的、纤维化或肺气肿的肺组织,也包括从肺门伸入肺组织的小血管,但不包括肺门、气管、支气管等纵隔结构。

6.2.9.3.3 脊髓:基于椎管的骨性结构勾画脊髓边界,上界至颅底,下界至第二腰椎下缘,椎间孔不包括在内。前后左右外放 5 mm 成脊髓 PRV。

6.2.9.3.4 正常乳腺:参照 CT 图像和查体标记勾画对侧正常乳房区域,包括腺体和周围脂肪组织。

6.2.9.3.5 甲状腺:勾画包全甲状腺左、右叶和峡部。

6.2.9.3.6 臂丛:患侧臂丛参照 RTOG 勾画指南,自 C4-5 开始至锁骨头下 1 cm 勾画从椎间孔穿出的脊神经。主要在椎间孔至前中斜角肌间隙勾画臂丛,臂丛勾画直径统一为 0.6 cm。

6.2.9.3.7 食管:在纵隔窗上进行勾画,自环状软骨下从食管入口开始到主动脉弓下缘水平即可。

此外,进行 IMRT 时还应该勾画患侧肩关节、肝脏、胃。患侧肩关节的勾画包括肩胛骨关节和肱骨头。肝脏的勾画包括肝左叶、右叶、尾状叶。胃的勾画自贲门至幽门包括整体胃腔、胃壁。

6.2.9.4 正常器官限量:乳腺癌术后放疗的照射范围有很大的差异,应该在满足靶区剂量的前提下,尽可能减少正常组织的受照剂量。表 2 给出的推荐正常组织限量是针对全乳腺/胸壁+全淋巴引流区常规分割照射的情况^[36]。

6.2.10 放疗技术:乳腺癌放疗技术的选用需要考量疗效、不良反应和费用 3 个方面,在满足临床要求的前提下,优选简单技术。

6.2.10.1 三维放疗技术:乳腺癌患者的解剖存在很大的个体差异性,比如患者的胖瘦不一、胸壁厚薄及轮廓各异等。常规二维放疗技术虽然简单、方

表 2 乳腺癌全乳腺/胸壁+全淋巴引流区常规分割照射正常组织限量

项目	剂量学限值	项目	剂量学限值
心脏(左乳癌)		LADD _{mean}	<25 Gy(35 Gy)
D _{mean}	<8 Gy(10 Gy)	RAD _{mean}	<25 Gy(35 Gy)
V _{5Gy}	<40%(50%)	健侧肺 V _{5Gy}	<20%(25%)
心脏(右乳癌)		健侧乳腺 D _{mean}	<5 Gy(8 Gy)
D _{mean}	<5 Gy(8 Gy)	脊髓 PRV _{Dmax}	<40 Gy(45 Gy)
V _{5Gy}	<30%(40%)	患侧臂丛/食管 D _{max}	<55 Gy(58 Gy)
患侧肺		甲状腺 D _{mean}	<30 Gy(35 Gy)
D _{mean}	<15 Gy(16 Gy)	患侧肩关节 V _{30Gy}	<20%(25%)
V _{20Gy}	<30%(35%)	肝/胃 V _{5Gy}	<20%(30%)
V _{5Gy}	<50%(55%)		

注:常规分割为 50Gy 分 25 次,5 周完成;括号中数值为特殊情况下临床可接受的最大剂量限值;LAD:冠脉左前降支;RA:冠脉右主干

便,但存在缺乏组织密度信息、无法获取患者个体信息等缺点,无法达到个体化放疗的目的,临床上越来越少使用。基于 CT 定位的三维适形调强技术可以达到个体化放疗的目的。

6.2.10.1.1 三维适形放疗和 IMRT 技术的特点:简单的三维适形放疗技术可以采用常规放疗的布野方式进行三维放疗计划及剂量评估和优化,一般要求 90% 以上的靶区接受 90% 以上的处方剂量。

乳腺癌 IMRT 技术包括切线野为主的正向和逆向野中野 IMRT(即 sIMRT)、多野的逆向 IMRT、容积调强弧形治疗(volumetric intensity arc therapy, VMAT)和螺旋断层治疗(Tomo)等技术。

切线野为主的正向 IMRT 计划是在基于三维适形放疗计划切线野的基础上,采用正向计划设计方法在内外切线野方向上增加 2~4 个子野,调节减少乳腺靶区的高剂量区,使剂量的不均匀性更小。切线野为主的逆向 IMRT 计划是在内外切线野方向上采用逆向计划设计(包括静态和动态多叶光栅调强计划)使靶区剂量更均匀。这两种 IMRT 计划技术可以改善靶区剂量的均匀性,能满足多数患者的临床剂量要求,但对计划适形性的提高较为有限。

多野 IMRT、VMAT 或 Tomo 技术可以改善靶区剂量的均匀性和计划的适形性,减少心脏、肺组织的高剂量照射体积;还可以很好地解决正向调强与其他照射野或者三维适形放疗各照射野衔接处的剂量“热点”和“冷点”问题。缺点是会增加低剂量照射体积。

6.2.10.1.2 三维适形调强技术的临床应用:单纯全乳房/单纯胸壁照射推荐采用切线野为主的正向 IMRT 技术或者常规放疗布野方式的三维放疗技

术;对于同时需要区域淋巴引流区放疗的患者可以全乳房/单纯胸壁照射采用切线野为主的正向 IMRT 计划,结合常规放疗的布野方式三维放疗技术的方式进行。如果无法满足临床要求时(如心脏、肺、冠脉的剂量限制要求),可以选用多野 IMRT、VMAT 或 Tomo 技术,对全乳房/胸壁联合区域淋巴引流区的整体靶区进行逆向设计。但需要注意的是,必须保证靶区覆盖的均匀性,同时尽量减少心肺和对侧正常乳腺组织的照射剂量,并且需要更加注意保证摆位的可重复性。

6.2.10.2 呼吸控制放疗技术:与自由呼吸相比,深吸气屏气(deep inspiration breath-hold, DIBH)可以使肺组织膨胀,心脏向后下方远离胸壁,可以减少受照射心脏的体积(特别是左侧乳腺癌)。自由呼吸门控放疗(吸气末门控)同样可以降低心脏受照射体积。目前认为 DIBH 技术对心脏的保护优于呼吸末门控技术,可用于临床上需要重点保护心脏的乳腺癌(特别是左侧乳腺癌)患者。

6.2.10.3 质子、重离子治疗技术:质子/重离子在乳腺癌术后放疗中显示出明显的剂量学优势,在靶区剂量满足的前提下,正常组织及器官受照射体积明显减少,特别是心脏、肺等重要器官,也有望进一步减少继发性肿瘤的发生率。质子/重离子应用于乳腺癌治疗还处于起步阶段,需数年才能够获取治疗的长期临床数据,包括远期疗效、不良反应及性价比等。另外,由于设备非常昂贵,也限制了其广泛的临床应用。

6.2.10.4 APBI 技术:APBI 的实施方式主要有外照射、近距离治疗(组织间插植、单管球囊近距离治疗)和术中放疗。其中近距离治疗在国内很少应用,术中放疗研究结果显示其局控疗效仍较全乳放疗差,推荐用于临床研究。因此,国内主要建议采用外照射技术实施 APBI,外照射主要包括三维适形放疗和 IMRT。

6.2.11 放疗不良反应和处理:乳腺癌术后放疗常见的并发症有全身反应如乏力、骨髓抑制,局部放射性皮炎、放射性肺炎,上肢淋巴水肿、放射性皮肤纤维化、放射性肺纤维化、放射性心脏损伤、放射性臂丛神经损伤,照射野内锁骨、肋骨骨折,放射诱发第二原发肿瘤等。

6.2.11.1 急性放射性皮肤损伤:放射性皮肤损伤多在放疗 3~4 周后出现,皮肤可出现色素沉着、毛囊扩张、汗毛脱落、红斑、水肿,严重者会出现水疱、破溃。主要的预防措施包括:穿宽大柔软内衣、

避免皮肤摩擦;保持胸壁、乳房及腋窝处皮肤清洁干燥;避免阳光及紫外线直射等。轻度的放射性皮炎不需要治疗,放疗结束后即可慢慢自行恢复。比较严重的放射性皮炎可以通过局部涂抹激素类药膏或者激素+抗生素联合治疗。

6.2.11.2 急性放射性肺炎:急性放射性肺炎通常发生于放疗后的 1~6 个月内,主要表现为发热(多为低热)、刺激性干咳、气短、胸痛和呼吸困难等,严重者会出现呼吸功能不全。多数患者只有影像学改变而无临床症状。

放射性肺炎的发生与其肺部基础疾病、肺部照体积、照射剂量、本身肺功能、肺血流灌注情况以及是否同步化疗有关。主要预防方法是尽量降低正常肺组织受照剂量和体积。轻症者止咳对症处理。对于重症患者,糖皮质激素具有抑制免疫,减少渗出和抑制促纤维化因子产生的作用,应尽早、足量、足疗程使用。临床症状明显好转后逐渐减量至停用。合并感染时,合理使用抗生素,并给予止咳祛痰、适当吸氧等对症处理。

6.2.11.3 上肢淋巴水肿:上肢淋巴水肿多发生于腋窝淋巴清扫术后患者,主要与腋窝淋巴清扫及手术范围有关,其次与淋巴引流区放疗和放疗剂量、患者体质因素及年龄等因素有关。腋窝淋巴清扫切断了部分淋巴管,放疗进一步引起细微淋巴管狭窄、闭塞,且皮下组织发生纤维化,限制了淋巴液回流,长期如此引起淋巴管壁增厚、硬化及管腔内出现纤维蛋白原栓子,淋巴液回流进一步受阻,并可继发感染。临床表现为患侧上肢肿胀、疼痛,周径增粗,肢体变形,功能障碍。治疗上多采用保守治疗,包括患肢功能锻炼、弹力绷带压迫、理疗等,晚期重度淋巴水肿患者则需要手术治疗。

6.2.11.4 放射性心脏损伤:放射性心脏损伤是指放疗引起的的心肌、冠状血管、心脏传导系统等组织结构的损伤,包括放射性心包炎、放射性心肌病、放射性冠心病、放射性瓣膜损伤、放射性传导系统损伤等类型。放射性心脏损伤与心脏受照体积、剂量以及化疗的应用有关,尤其是左侧乳腺癌术后放疗患者,损伤概率明显增加。放射性心脏损伤发生率与心脏平均受量直接相关。另外,放疗联合蒽环类药物化疗、曲妥珠单抗会增加心脏损伤。

放射性心脏损伤潜伏期长,早期多无明显临床表现和检查异常,晚期主要表现为无症状心肌缺血(隐匿性冠心病)、心率律失常、心包炎、心绞痛、心肌梗死、缺血性心力衰竭,甚至猝死。诊断主要依据

放疗后长时间心血管疾病随访和心电图、心肌酶等心功能检查、超声心动图、冠脉 CT、心脏 IMR 及心肌核素等影像学检查发现冠状动脉、心肌及心包病变和心律失常等表现,并排除其他因素。

目前对于放射性心脏损伤缺少有效、特异的治疗方案,预防为主,尽量降低正常心脏组织受照剂量和体积。治疗上,减少放射性心脏损伤的危险因素。有研究提示,抗炎、抗血栓及营养心肌治疗,他汀类药物、血管紧张素转化酶抑制剂对放射性心脏损伤具有预防和治疗作用,但是其临床应用价值还有待进一步研究证实。

6.2.11.5 臂丛神经损伤:腋窝、锁骨上区放疗后,臂丛神经会受到不同程度的照射,有一定的损伤风险。放射性臂丛神经损伤是指神经组织在受到放疗后发生的延迟性局部损伤。临床表现为感觉改变如麻木、刺激感,神经性疼痛、上肢无力等。诊断主要依据临床症状结合神经电生理检查(如肌电图、神经电图和体感诱发电位)。放射性臂丛神经病变不可逆,且发生后多呈慢性进展逐渐恶化趋势,目前缺乏有效治疗手段,因此,该病重在预防,减少臂丛神经的受照剂量。治疗上,可通过药物神经营养,低频电脉冲治疗及运动功能训练等康复治疗手段减轻患者症状,严重者可手术治疗。

7. 全身治疗

7.1 辅助和新辅助化疗原则:①辅助化疗的适应证不再仅仅依据临床分期,而应结合肿瘤分子分型、临床分期及患者意愿个体化确定。②一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%。每个化疗方案仅允许剂量下调 2 次。③一般建议新辅助化疗足疗程完成预先计划的治疗周期。只有完成足疗程后手术,术后才能根据新辅助治疗药物使用情况,以及术后是否达到 pCR,来决定后续的辅助治疗策略。④新辅助治疗后未达 pCR 的 HER-2 阳性患者,可考虑使用 TDM-1 治疗;新辅助治疗后未达 pCR 的 HER-2 阴性患者,尤其是三阴性患者,可考虑使用卡培他滨治疗。⑤方案的选择应综合考虑患者的 PS 评分,伴随疾病及药物不良反应。

7.1.1 化疗适应证

7.1.1.1 新辅助化疗适宜人群:①临床分期为 III_A(不含 T₃、N₁、M₀)、III_B 期、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,也可考虑新辅助治疗。

在当前临床实践过程中,乳腺癌新辅助治疗的目的应该从实际的临床需求出发,以治疗目的为导向,主要包括将不可手术乳腺癌降期为可手术乳腺癌;将不可保乳的乳腺癌降期为可保乳的乳腺癌;以及获得体内药敏反应的相关信息,从而指导后续治疗以期改善患者预后,而并非所有需要行辅助化疗的乳腺癌患者都适合推荐行新辅助化疗。一般适合临床 II、III 期的乳腺癌患者。

7.1.1.2 新辅助化疗方案:①常用的含蒽环类和紫杉类药物的联合化疗方案,HER-2 阳性患者建议加曲妥珠单抗单靶治疗或曲妥珠单抗+帕妥珠单抗的双靶治疗,以提高 pCR 率。②联合化疗方案包括:a. 以蒽环类为主的化疗方案,如 CAF、AC;b. 蒽环类与紫杉类药物联合方案,如 AT、TAC;c. 蒽环类与紫杉类药物序贯方案,如 AC→T/P;d. 其他化疗方案,如 T/PC。

7.1.1.3 术后辅助化疗适应证:①浸润性肿瘤>2 cm;②淋巴结阳性;③激素受体阴性;④HER-2 阳性(对 T_{1a} 以下患者目前存在争议);⑤组织学分级为 3 级。

以上单个指标并非化疗的强制适应证,辅助化疗方案的制订应综合考虑上述肿瘤的临床病理学特征、患者生理条件和基础疾患、患者的意愿,以及化疗可能获益与由之带来的不良反应等。

7.1.1.4 辅助化疗方案:选择联合化疗方案,常用的有:①以蒽环类药物为主的方案,如 CAF、AC;②蒽环类与紫杉类药物联合方案,如 AT、TAC;③蒽环类与紫杉类药物序贯方案,如 AC→T/P;④不含蒽环类药物的联合化疗方案,如 T/PC。若无特殊情况,不建议减少化疗的周期数。辅助化疗一般不与内分泌治疗或放疗同时进行,化疗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。

7.2 辅助和新辅助靶向治疗原则

7.2.1 乳腺癌靶向治疗应遵循的原则:①HER-2 阳性患者新辅助治疗建议加曲妥珠单抗单靶治疗或曲妥珠单抗+帕妥珠单抗的双靶治疗,以提高 pCR 率;在药物可及的情况下,初始治疗方案优选曲妥珠单抗+帕妥珠单抗。②HER-2 阳性乳腺癌新辅助治疗应该完成预先计划的治疗周期,只有完成足疗程后手术,术后才能根据新辅助治疗靶向药物使用情况,以及术后是否达到 pCR,来决定后续的辅助治疗。③新辅助治疗后已达 pCR 的 HER-2 阳性乳腺癌患者,术后辅助治疗应继续原靶向治疗;对于术前仅使用曲妥珠单抗的患者,基于术后辅助治疗临

床的数据,可考虑双靶向治疗。④新辅助治疗后未达 pCR 的 HER-2 阳性乳腺癌患者,优先推荐 T-DM1 治疗。⑤HER-2 阳性乳腺癌辅助治疗:双靶向治疗得到普及,但适合单靶的患者并不一定都需要考虑双靶向治疗;对于腋窝阴性的患者,需综合其他危险因素(如肿瘤大小、ER 状态等),选择最佳的治疗方案。

7.2.2 靶向治疗适应证

7.2.2.1 新辅助靶向治疗:需要新辅助化疗的 HER-2 阳性乳腺癌患者都推荐新辅助靶向治疗

7.2.2.2 术后辅助靶向治疗:①对于有高危复发风险推荐辅助帕妥珠单抗与曲妥珠单抗双靶向治疗联合化疗;已经完成 1 年曲妥珠单抗治疗的激素受体阳性、淋巴结阳性的高危患者,建议加用来那替尼 1 年。②淋巴结阴性、原发浸润灶 >0.5 cm HER-2 阳性时,推荐使用曲妥珠单抗。③淋巴结阴性、原发肿瘤在 <0.5 cm 时,如果 ER 阴性且肿瘤大小接近 5 mm,可以考虑每周紫杉醇或 TC \times 4+曲妥珠单抗辅助治疗使用。④淋巴结阴性、原发肿瘤在 <0.5 cm 时,ER 阳性且肿瘤大小接近 1 mm 的患者,不推荐使用曲妥珠单抗。⑤肿瘤体积小但有淋巴结微转移的患者,可考虑每周紫杉醇或 TC \times 4+曲妥珠单抗治疗。⑥确定 HER-2 阳性小肿瘤是否选择短程化疗联合曲妥珠单抗时,需注意个体化;另外,具体浸润灶大小、ER 状态、患者年龄等都是临床决策的参考因素。

7.3 辅助和新辅助内分泌治疗原则

7.3.1 内分泌治疗适应证:①适用于 ER 和 PR 阳性的乳腺癌患者;②ER、PR 免疫组织化学检测的阳性阈值定为 $\geq 1\%$ 。

7.3.2 辅助内分泌治疗原则

7.3.2.1 绝经后患者辅助内分泌治疗原则:①无论患者是否化疗,应于全身治疗前判断患者已处于绝经状态。②初始治疗策略:所有患者均 I 级推荐使用第三代芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)(来曲唑、阿那曲唑或依西美坦)5 年(1A 级);初始使用 TAM 的患者,治疗期内可换用 5 年 AI 治疗(1A 级)。II 级推荐可选用 TAM 2~3 年序贯 AI 2~3 年(2A 级);III 级推荐可选 TAM 5 年(2B 级)。绝经后低危患者初始辅助内分泌治疗使用 AI 已满 5 年可以停药。“低危”定义为同时满足以下情况的患者:a. 术后 pT ≤ 2 cm;b. G $_1$;c. 淋巴结阴性;d. 无瘤周脉管肿瘤侵犯;e. ER 和/或 PR 表达;f. HER-2 基因无过度表达或扩增。③延长治疗策略:对于初

始治疗已满 5 年且耐受性良好的患者,符合以下条件之一可考虑延长内分泌治疗:a. 淋巴结阳性;b. G $_3$;c. 其他考虑需要进行辅助化疗的因素。I 级推荐继续使用 AI 治疗(2A 级);II 级推荐可选用肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophages, TAM)纳米药物(2B 级)。

7.3.2.2 绝经前患者辅助内分泌治疗原则:①根据患者复发风险高低进行分层决定治疗策略。②初始治疗策略:复发风险低的患者(全部满足以下条件):a. 淋巴结阴性;b. G $_1$;c. T <2 cm;d. 低 Ki-67。I 级推荐使用 5 年 TAM (1A 级)。对于满足以下危险因素之一者:a. G $_2$ 或 G $_3$;b. 淋巴结阳性 1~3 个;c. pT $_2$ 及以上。I 级推荐使用卵巢功能抑制(ovarian function suppression, OFS)+TAM 5 年(1A 级);II 级推荐使用 OFS+AI 5 年(2A 级);III 级推荐使用 TAM (2B 级)淋巴结。对于 ≥ 4 个阳性的患者, I 级推荐使用 OFS+AI 5 年(1A 级);II 级推荐使用 OFS+TAM 5 年(2A 级);III 级推荐使用 TAM (2B 级)。③延长治疗策略:对于完成初始 5 年 TAM 治疗后仍未绝经的患者,符合以下情况之一:a. 淋巴结阳性;b. G $_3$;c. 其他考虑需要进行辅助化疗的因素。可建议延长 TAM 治疗至满 10 年,确定绝经者可序贯使用 AI 5 年(1A 级)。对于完成 OFS+TAM 初始 5 年治疗,耐受性良好者,绝经者序贯 AI 5 年(2A 级),未绝经者使用 TAM 5 年(2B 级)。对于完成 OFS+AI 初始 5 年治疗,耐受性良好者,绝经者使用 AI 治疗(2A 级),未绝经者使用 TAM 5 年(2B 级)或 OFS+AI 治疗 5 年(2B 级)。④卵巢去势方法:有手术切除卵巢、卵巢放射线照射及药物去势(推荐药物性卵巢去势作为首选)。卵巢功能抑制剂包括戈舍瑞林、亮丙瑞林等。

7.3.3 新辅助内分泌治疗原则:①适宜人群:对于需要术前治疗而又不适合化疗、暂时不适合手术、或不需要即刻手术的激素依赖型患者可考虑新辅助内分泌治疗。②绝经后患者术前内分泌治疗推荐使用第三代芳香化酶抑制剂类药物(包括阿那曲唑、来曲唑、依西美坦),部分不适合芳香化酶抑制剂患者(如骨密度 T <-2.5)可考虑使用氟维司群。③绝经前患者术前内分泌治疗可选择卵巢功能抑制联合芳香化酶抑制剂。基于临床研究结果尚有限,目前原则上不推荐对绝经前患者采用术前内分泌治疗。④术前内分泌治疗一般应每 2 个月进行 1 次疗效评价,治疗有效且可耐受患者,可持续治疗应持续 5~8 个月或至最佳疗效。

附录 A 乳腺癌 AJCC 第 8 版分期 (资料性附录)

乳腺癌 AJCC 第 8 版分期标准见表 A.1-表 A.6。

表 A.1 原发肿瘤临床和病理分期(T 分期)标准

项目	分期标准
T _x 期	原发肿瘤无法评估
T ₀ 期	无原发肿瘤的证据
T _{is} 期 (DCIS) ^a	导管原位癌
T _{is} 期 (Paget)	不伴有浸润癌和/或乳腺实质下的导管原位癌的乳头 Paget 病;乳腺实质中肿瘤伴有 Paget 病时,基于乳腺实质中肿瘤的大小和特征进行分期,需要注意 Paget 病的存在
T ₁ 期	肿瘤最大直径 ≤ 20 mm
T _{1mi} 期	肿瘤最大直径 ≤ 1 mm
T _{1a} 期	肿瘤最大直径 > 1 mm, 但 ≤ 5 mm
T _{1b} 期	肿瘤最大直径 > 5 mm, 但 ≤ 10 mm
T _{1c} 期	肿瘤最大直径 > 10 mm, 但 ≤ 20 mm
T ₂ 期	肿瘤最大直径 > 20 mm, 但 ≤ 50 mm
T ₃ 期	肿瘤最大直径 > 50 mm
T ₄ 期	肿瘤不论大小,侵犯胸壁和/或皮肤(溃疡或肉眼可见的结节);单纯侵犯真皮层不属于 T ₄
T _{4a} 期	肿瘤侵犯胸壁;在没有侵犯胸壁结构的情况下侵犯或粘连胸肌不属于 T ₄
T _{4b} 期	皮肤溃疡和/或卫星结节和/或水肿(包括橘皮症),但未达到炎性癌标准
T _{4c} 期	T _{4a} 和 T _{4b} 共存
T _{4d} 期	炎性乳腺癌

注:^a 小叶原位癌属于良性肿瘤,已被第 8 版 AJCC 肿瘤分期系统删除

表 A.2 乳腺癌区域淋巴结临床分期(cN 分期)标准

项目	分期标准
cN _x 期 ^a	区域淋巴结无法评价(例如既往切除)
cN ₀ 期	无区域淋巴结转移(通过影像学检查或临床体检)
cN ₁ 期	同侧腋窝 I 和 II 站可移动的淋巴结转移
cN _{1mi} 期 ^b	微小转移(约 200 个癌细胞,范围 > 0.2 mm, 但 ≤ 2 mm)
cN ₂ 期	同侧腋窝 I 和 II 站临床固定或融合的淋巴结转移
cN _{2a} 期	同侧腋窝 I、II 站淋巴结之间融合或固定到其他组织结构上
cN _{2b} 期	仅有同侧内乳淋巴结转移;无腋窝淋巴结转移
cN ₃ 期	或同侧锁骨下(腋窝 III 站)淋巴结转移或不伴 I、II 站淋巴结转移,或同侧内乳淋巴结转移伴腋窝 I、II 站淋巴结转移,或同侧锁骨上淋巴结转移或不伴腋窝或内乳淋巴结转移
cN _{3a} 期	同侧锁骨下(腋窝 III 站)淋巴结转移
cN _{3b} 期	同侧内乳淋巴结转移和腋窝淋巴结转移
cN _{3c} 期	同侧锁骨上淋巴结转移

注:N 分类中应该加入(sn)和(f)后缀,分别表示前哨淋巴结活检或细针穿刺/空芯针活检确诊的转移;^acN_x 分类只在既往手术切除区域淋巴结或没有腋窝体检记录的情况下使用;^bcN_{1mi} 很少使用,在肿瘤切除之前行前哨淋巴结活检情况下才适用,可能发生在新辅助治疗的情况下

表 A.3 乳腺癌区域淋巴结病理分期(pN 分期)标准

项目	分期标准
pN _x	区域淋巴结无法评价(例如切除后未行病检或既往切除)
pN ₀	无组织学区域淋巴结转移或孤立的肿瘤细胞簇
pN _{0(i+)}	区域淋巴结中仅有孤立的肿瘤细胞簇(肿瘤细胞簇直径 ≤ 0.2 mm)
pN _{0(mol+)}	RT-PCR 检查有阳性的分子学发现;未检测到孤立的肿瘤细胞簇
pN ₁	微小转移或腋窝淋巴结 1~3 个转移,和/或前哨淋巴结活检确认临床未发现的内乳淋巴结转移
pN _{1mi}	微小转移(约 200 个癌细胞,范围 > 0.2 mm, 但 ≤ 2 mm)
pN _{1a}	腋窝淋巴结 1~3 个转移,至少 1 个转移灶 > 2 mm
pN _{1b}	同侧内乳前哨淋巴结转移,不包含孤立的肿瘤细胞簇
pN _{1c}	同时存在 pN _{1a} 和 pN _{1b}
pN ₂	腋窝淋巴结 4~9 个转移,或影像学发现的同侧内乳淋巴结转移但无腋窝淋巴结转移
pN _{2a}	腋窝淋巴结 4~9 个转移,至少 1 个转移灶 > 2 mm
pN _{2b}	经或未经病理确认的临床发现的同侧内乳淋巴结转移;无病理学的腋窝淋巴结转移
pN ₃	腋窝淋巴结 ≥ 10 个转移,或同侧锁骨下(腋窝 III 站)淋巴结转移,或影像学发现的同侧内乳淋巴结转移伴腋窝 I~II 站淋巴结 ≥ 1 个转移,或腋窝 I~II 站淋巴结 > 3 个转移伴前哨淋巴结活检确认临床未发现的内乳淋巴结微转移或宏转移,或同侧锁骨上淋巴结转移
pN _{3a}	腋窝淋巴结 ≥ 10 个转移(至少 1 个转移灶 > 2 mm),或同侧锁骨下(腋窝 III 站)淋巴结转移
pN _{3b}	确认临床发现的同侧内乳淋巴结转移伴腋窝 I~II 站淋巴结 ≥ 1 个转移,或腋窝 I~II 站淋巴结 > 3 个转移伴前哨淋巴结活检确认临床未发现的内乳淋巴结微转移或宏转移
pN _{3c}	同侧锁骨上淋巴结转移

注:N 分类中应该加入(sn)和(f)后缀,分别表示无进一步淋巴结切除时前哨淋巴结活检或细针穿刺/空芯针活检确诊的转移

表 A.4 乳腺癌远处转移分期(M 分期)标准

项目	分期标准
M ₀ 期	无远处转移的临床及影像学证据
cM _{0(i+)} 期	无远处转移的临床及影像学证据,但分子生物学或组织学检查发现外周血、骨髓或非区域性淋巴结中肿瘤细胞,标本 ≤ 0.2 mm,且患者无转移症状及表现
cM ₁ 期	临床及影像学手段发现远处转移
pM ₁ 期	任何远处器官中病理证实的转移;或非区域淋巴结中转移灶 > 0.2 mm

表 A.5 乳腺癌解剖学分期

T 分期	N 分期	M 分期	解剖学分期
T _{is} 期	N ₀ 期	M ₀ 期	0 期
T ₁ 期	N ₀ 期	M ₀ 期	I _A 期
T ₀ 期	N _{1mi} 期	M ₀ 期	I _B 期
T ₁ 期	N _{1mi} 期	M ₀ 期	I _B 期
T ₀ 期	N ₁ 期	M ₀ 期	II _A 期
T ₁ 期	N ₁ 期	M ₀ 期	II _A 期

续表 A.5

T 分期	N 分期	M 分期	解剖学分期
T ₂ 期	N ₀ 期	M ₀ 期	II _A 期
T ₂ 期	N ₁ 期	M ₀ 期	II _B 期
T ₃ 期	N ₀ 期	M ₀ 期	II _B 期
T ₀ 期	N ₂ 期	M ₀ 期	III _A 期
T ₁ 期	N ₂ 期	M ₀ 期	III _A 期
T ₂ 期	N ₂ 期	M ₀ 期	III _A 期
T ₃ 期	N ₁ 期	M ₀ 期	III _A 期
T ₃ 期	N ₂ 期	M ₀ 期	III _A 期
T ₄ 期	N ₀ 期	M ₀ 期	III _B 期
T ₄ 期	N ₁ 期	M ₀ 期	III _B 期
T ₄ 期	N ₂ 期	M ₀ 期	III _B 期
任何 T 分期	N ₃ 期	M ₀ 期	III _C 期
任何 T 分期	任何 N 分期	M ₁ 期	IV 期

注:①T₁ 包括 T_{1mi};②有淋巴结微转移(N_{1mi})T₀ 和 T₁ 肿瘤分期为 I_B 期;③有淋巴结微转移的 T₂、T₃ 和 T₄ 肿瘤使用 N₁ 范畴进行分期;④M₀ 中包括 M₀(i+);⑤无 pM₀ 分期,任何 M₀ 均是临床诊断;⑥如果新辅助系统治疗之前存在 M₁ 病变,无论新辅助化疗响应性如何,分期仍为 IV 期;⑦如果手术后影像学检查显示有远处转移,并且在疾病无进展的情况下,在诊断 4 个月内进行影像学检查,且患者未接受新辅助治疗,则可以改变分期;⑧新辅助化疗后分期在 T 和 N 之前标注“yc”或“yp”;如果新辅助化疗后出现完全病理缓解,则无解剖学分期,如 ypT₀ypN₀ypM₀

表 A.6 乳腺癌临床预后分期和病理预后分期

组织学分级	HER-2 状态	ER 状态	PR 状态	临床预后分期	病理预后分期
TNM 分期为 T _{is} N ₀ M ₀					
任何分级	任何	任何	任何	0	0
TNM 分期是 T ₁ N ₀ M ₀ ^a 、T ₀ N _{1mi} M ₀ ^a 、T ₁ N _{1mi} M ₀ ^a					
1	阳性	阳性	阳性	I _A 期	I _A 期
	阳性	阳性	阴性	I _A 期	I _A 期
	阳性	阴性	阳性	I _A 期	I _A 期
	阳性	阴性	阴性	I _A 期	I _A 期
	阴性	阳性	阳性	I _A 期	I _A 期
	阴性	阳性	阴性	I _A 期	I _A 期
	阴性	阴性	阳性	I _A 期	I _A 期
	阴性	阴性	阴性	I _B 期	I _A 期
2	阳性	阳性	阳性	I _A 期	I _A 期
	阳性	阳性	阴性	I _A 期	I _A 期
	阳性	阴性	阳性	I _A 期	I _A 期
	阳性	阴性	阴性	I _A 期	I _A 期
	阴性	阳性	阳性	I _A 期	I _A 期
	阴性	阳性	阴性	I _A 期	I _A 期
	阴性	阴性	阳性	I _A 期	I _A 期
	阴性	阴性	阴性	I _B 期	I _B 期
3	阳性	阳性	阳性	I _A 期	I _A 期
	阳性	阳性	阴性	I _A 期	I _A 期
	阳性	阴性	阳性	I _A 期	I _A 期
	阳性	阴性	阴性	I _A 期	I _A 期
	阴性	阳性	阳性	I _A 期	I _A 期
	阴性	阳性	阴性	I _A 期	I _A 期

	阴性	阳性	阴性	I _B 期	I _A 期
	阴性	阴性	阳性	I _B 期	I _A 期
	阴性	阴性	阴性	I _B 期	I _B 期
TNM 分期是 T ₀ N ₁ M ₀ ^b 、T ₁ N ₁ M ₀ ^{ab} 、T ₂ N ₀ M ₀					
1	阳性	阳性	阳性	I _B 期	I _A 期
	阳性	阳性	阴性	II _A 期	I _B 期
	阳性	阴性	阳性	II _A 期	I _B 期
	阳性	阴性	阴性	II _A 期	II _A 期
	阴性	阳性	阳性	I _B 期	I _A 期
	阴性	阳性	阴性	II _A 期	II _A 期
	阴性	阴性	阳性	II _A 期	II _A 期
	阴性	阴性	阴性	II _A 期	II _A 期
2	阳性	阳性	阳性	I _B 期	I _A 期
	阳性	阳性	阴性	II _A 期	I _B 期
	阳性	阴性	阳性	II _A 期	I _B 期
	阳性	阴性	阴性	II _A 期	II _A 期
	阴性	阳性	阳性	I _B 期	I _A 期
	阴性	阳性	阴性	II _A 期	II _A 期
	阴性	阴性	阳性	II _A 期	II _A 期
	阴性	阴性	阴性	II _A 期	II _A 期
3	阳性	阳性	阳性	I _B 期	I _A 期
	阳性	阳性	阴性	II _A 期	II _A 期
	阳性	阴性	阳性	II _A 期	I _B 期
	阳性	阴性	阴性	II _A 期	II _A 期
	阴性	阳性	阳性	I _B 期	I _A 期
	阴性	阳性	阴性	II _A 期	II _A 期
	阴性	阴性	阳性	II _A 期	I _B 期
	阴性	阴性	阴性	II _B 期	II _B 期
TNM 分期是 T ₂ N ₁ M ₀ ^c 、T ₃ N ₀ M ₀					
1	阳性	阳性	阳性	I _B 期	I _A 期
	阳性	阳性	阴性	II _A 期	II _B 期
	阳性	阴性	阳性	II _A 期	II _B 期
	阳性	阴性	阴性	II _B 期	II _B 期
	阴性	阳性	阳性	II _A 期	I _A 期
	阴性	阳性	阴性	II _B 期	II _B 期
	阴性	阴性	阳性	II _B 期	II _B 期
	阴性	阴性	阴性	II _B 期	II _B 期
2	阳性	阳性	阳性	I _B 期	I _B 期
	阳性	阳性	阴性	II _A 期	II _B 期
	阳性	阴性	阳性	II _A 期	II _B 期
	阳性	阴性	阴性	II _B 期	II _B 期
	阴性	阳性	阳性	II _A 期	I _B 期
	阴性	阳性	阴性	II _A 期	I _B 期
	阴性	阴性	阳性	II _B 期	II _B 期
	阴性	阴性	阴性	II _B 期	II _B 期
3	阳性	阳性	阳性	I _B 期	I _B 期
	阳性	阳性	阴性	II _B 期	II _B 期
	阳性	阴性	阳性	II _B 期	II _B 期
	阳性	阴性	阴性	II _B 期	II _B 期
	阴性	阳性	阳性	II _B 期	II _B 期
	阴性	阳性	阴性	II _B 期	II _B 期

续表 A. 6

组织学分级	HER-2 状态	ER 状态	PR 状态	临床预后分期	病理预后分期
	阳性	阴性	阴性	II _B 期	II _B 期
	阴性	阳性	阳性	II _B 期	II _A 期
	阴性	阳性	阴性	III _A 期	II _B 期
	阴性	阴性	阳性	III _A 期	II _B 期
	阴性	阴性	阴性	III _B 期	III _A 期
TNM 分期是 T ₀ N ₂ M ₀ 、T ₁ N ₂ M ₀ ^a 、T ₂ N ₂ M ₀ 、T ₃ N ₁ M ₀ ^c 、T ₃ N ₂ M ₀					
1	阳性	阳性	阳性	II _A 期	I _B 期
	阳性	阳性	阴性	III _A 期	III _A 期
	阳性	阴性	阳性	III _A 期	III _A 期
	阳性	阴性	阴性	III _A 期	III _A 期
	阴性	阳性	阳性	II _A 期	I _B 期
	阴性	阳性	阴性	III _A 期	III _A 期
	阴性	阴性	阳性	III _A 期	III _A 期
	阴性	阴性	阴性	III _B 期	III _A 期
2	阳性	阳性	阳性	II _A 期	I _B 期
	阳性	阳性	阴性	III _A 期	III _A 期
	阳性	阴性	阳性	III _A 期	III _A 期
	阳性	阴性	阴性	III _A 期	III _A 期
	阴性	阳性	阳性	II _A 期	I _B 期
	阴性	阳性	阴性	III _A 期	III _A 期
	阴性	阴性	阳性	III _A 期	III _A 期
	阴性	阴性	阴性	III _B 期	III _B 期
3	阳性	阳性	阳性	II _B 期	II _A 期
	阳性	阳性	阴性	III _A 期	III _A 期
	阳性	阴性	阳性	III _A 期	III _A 期
	阳性	阴性	阴性	III _A 期	III _A 期
	阴性	阳性	阳性	III _A 期	II _B 期
	阴性	阳性	阴性	III _B 期	III _A 期
	阴性	阴性	阳性	III _B 期	III _A 期
	阴性	阴性	阴性	III _C 期	III _C 期
TNM 分期是 T ₄ N ₀ M ₀ 、T ₄ N ₁ M ₀ ^c 、T ₄ N ₂ M ₀ 、任何 TN ₃ M ₀					
1	阳性	阳性	阳性	III _A 期	III _A 期
	阳性	阳性	阴性	III _B 期	III _B 期
	阳性	阴性	阳性	III _B 期	III _B 期
	阳性	阴性	阴性	III _B 期	III _B 期
	阴性	阳性	阳性	III _B 期	III _A 期
	阴性	阳性	阴性	III _B 期	III _B 期
	阴性	阴性	阳性	III _B 期	III _B 期
	阴性	阴性	阴性	III _C 期	III _B 期
2	阳性	阳性	阳性	III _A 期	III _A 期
	阳性	阳性	阴性	III _B 期	III _B 期
	阳性	阴性	阳性	III _B 期	III _B 期
	阳性	阴性	阴性	III _B 期	III _B 期
	阴性	阳性	阳性	III _B 期	III _A 期
	阴性	阳性	阴性	III _B 期	III _B 期

	阴性	阴性	阳性	III _B 期	III _B 期
	阴性	阴性	阴性	III _C 期	III _C 期
3	阳性	阳性	阳性	III _B 期	III _B 期
	阳性	阳性	阴性	III _B 期	III _B 期
	阳性	阴性	阳性	III _B 期	III _B 期
	阳性	阴性	阴性	III _B 期	III _B 期
	阴性	阳性	阳性	III _B 期	III _B 期
	阴性	阳性	阴性	III _C 期	III _C 期
	阴性	阴性	阳性	III _C 期	III _C 期
	阴性	阴性	阴性	III _C 期	III _C 期

TNM 分期是任何 T、任何 N_{M₁}
任何 任何 任何 任何 IV 期 IV 期

注：^aT₁ 包含 T_{1mi}；^bN₁ 不包含 N_{1mi}，具有相同预后因素状态的 T₁N₁M₀ 期肿瘤包含 T₁N_{1mi}M₀ 和 T₀N_{1mi}M₀ 分期的肿瘤；^cN₁ 包含 N_{1mi}；预后分期为 T₂N₁、T₃N₁ 和 T₄N₁ 分别包含 T₂/T₃、T₄ 和 N_{1mi}

表 A. 6 中临床预后分期适用于所有乳腺癌患者的临床分级和分期。它使用基于病史、体格检查、影像学检查(不需要临床分期)和相关活检的临床肿瘤(T)、淋巴结(N)和转移(M)信息。基因组档案信息不包括在临床预后分期中。需注意：①N_{1mi} 分类需要评估整个淋巴结，且不能在细针穿刺和空心针活检的基础上进行评估，所以 N_{1mi} 仅能用于临床分期是基于切除的淋巴结(原发肿瘤未切除)决定的情况下，如新辅助化疗或内分泌治疗之前进行前哨淋巴结活检；②根据 2013 年 ASCO/CAP HER-2 检测指南，通过 ISH (FISH 或 CISH) 检测确定 HER-2 是“可疑”情况下，HER-2 阴性类别应在临床预后分期表中用于分期；③预后分期的预后价值基于接受了适宜内分泌治疗和/或系统化疗(包括抗 HER-2 治疗)乳腺癌人群得出。

表 A. 6 中病理预后分期适用于以手术作为初始治疗的乳腺癌患者，它包括所有用于临床分期的信息、手术结果和手术切除后的病理结果。病理预后不适用于在手术切除(新辅助治疗)前接受全身或放疗的患者。需注意：①根据 2013 年 ASCO/CAP HER-2 检测指南，通过 ISH (FISH 或 CISH) 检测确定 HER-2 是“可疑”情况下，HER-2 阴性类别应在临床预后分期表中用于分期；②预后分期的预后价值基于接受了适宜内分泌治疗和/或系统化疗(包括抗 HER-2 治疗)乳腺癌人群得出。

附录 B 乳腺癌放疗靶区和正常组织勾画图谱 (资料性附录)

乳腺癌放疗靶区和正常组织勾画示例见图 2、图 3。

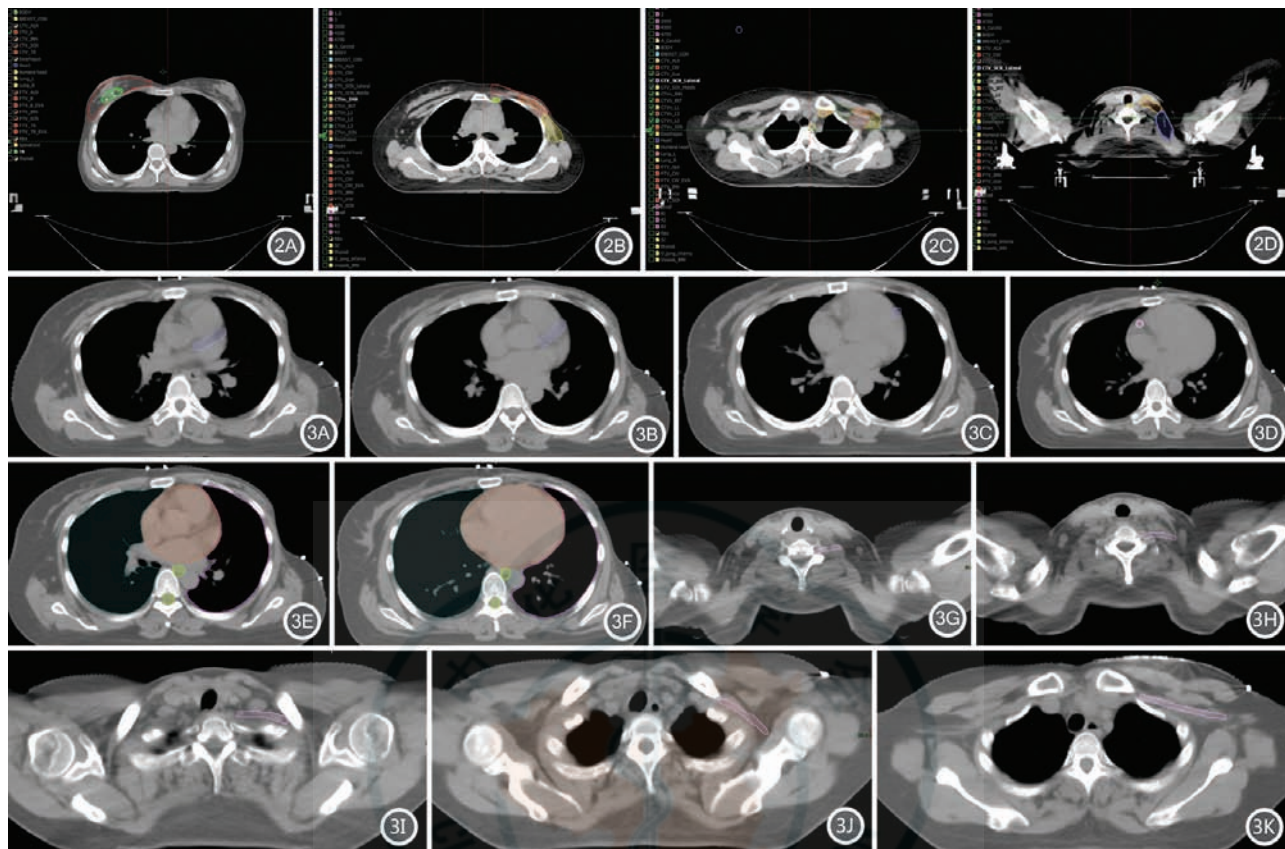


图 2 乳腺癌放疗靶区勾画图谱(2A:乳腺及瘤床靶区;2B:胸壁及内乳淋巴结靶区;2C:腋下淋巴结靶区;2D 锁骨上淋巴结靶区) 图 3 乳腺癌放疗正常组织勾画图谱(3A-3C:冠脉左前降支;3D:冠脉右主干;3E,3F:肺、心脏、食管和脊髓;3G-3K:臂丛神经)

利益冲突 所有作者声明没有任何利益冲突

指南编纂专家组组长:李晔雄(中国医学科学院肿瘤医院)

指南编纂专家组副组长(按姓氏笔画排序):王淑莲(中国医学科学院肿瘤医院),李建彬(山东省肿瘤防治研究院),陈佳艺(上海交通大学医学院附属瑞金医院)

指南编纂专家组秘书:房辉(中国医学科学院肿瘤医院)

本指南执笔人(按姓氏笔画排序):王玉(山西省肿瘤医院),朱莉[国家临床医学研究中心(肿瘤学)/天津市肿瘤医院放疗科],刘磊(四川大学华西医院),许庆勇(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院),杜向慧[中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)/中国科学院肿瘤与基础医学研究所],何振宇(中山大学肿瘤防治中心),张炜(烟台毓璜顶医院),张钧(河北医科大学第四医院),张娜(辽宁省肿瘤医院),钟亚华(武汉大学中南医院),侯晓荣(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院放疗科),俞晓立(上海市复旦大学附属肿瘤医院),铁剑(北京肿瘤医院放疗科),黄伟(山东省肿瘤防治研究院),黄晓波(中山大学孙逸仙纪念医院),程晶(华中科技大学同济医学院附属协和医院)

参 考 文 献

[1] Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, et al. Breast cancer, version 3. 2020. NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18(4): 452-478. DOI: 10. 6004/ jncn. 2020. 0016.

[2] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019年版)[J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(8): 609-680. DOI: 10. 19401/j. cnki. 1007-3639. 2019. 08. 009. Breast Cancer Committee of the Chinese Anti-Cancer Association. Guidelines and norms for diagnosis and treatment of breast cancer

of the Chinese anti-cancer association (2019 edition) [J]. Chin J Oncol, 2019, 29 (8): 609-680. DOI: 10. 19401/j. cnki. 1007-3639. 2019. 08. 009.

[3] Moran MS, Schmitt 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]. J Clin Oncol, 2014, 32(14): 1507-1515. DOI: 10. 1200/JCO. 2013. 53. 3935.

[4] Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of surgical oncology-American society for radiation oncology consensus guideline of clinical oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in Situ [J]. Ann Surg Oncol, 2016, 23 (12): 3801-3810. DOI: 10. 1245/s10434-016-5449-z.

[5] Galimberti V, Cole BF, Viale G, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2018, 19 (10): 1385-1393. DOI: 10. 1016/S1470-2045(18)30380-2.

[6] Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al. Effect of axillary dissection vs. no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: the ACOSOG Z0011 (alliance) randomized clinical trial [J]. JAMA, 2017, 318(10): 918-926. DOI: 10. 1001/jama. 2017. 11470.

[7] Frasier LL, Holden S, Holden T, et al. Temporal trends in post-mastectomy radiation therapy and breast reconstruction associated with changes in national comprehensive cancer network guidelines [J]. JAMA Oncol, 2016, 2(1): 95 - 101. DOI: 10. 1001/jamaoncol. 2015. 3717.

[8] Fisher B, Jeong JH, Anderson S, et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation [J]. N Engl J Med, 2002, 347(8): 567-575. DOI: 10. 1056/NEJMoa020128.

[9] Wang SL, Fang F, Hu C, et al. Hypofractionated versus conven-

- tional fractionated radiotherapy after breast-conserving surgery in the modern treatment era: a multicentre randomized controlled trial from China [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(31): 3604-3614. DOI: 10.1200/JCO.20.01024.
- [10] 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 [J]. *N Engl J Med*, 1997, 337(14): 949-955. DOI: 10.1056/NEJM199710023371401.
- [11] 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 [J]. *Lancet*, 1999, 353(9165): 1641-1648. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)09201-0.
- [12] Taghian AG, Jeong JH, Mamounas EP, et al. Low locoregional recurrence rate among node-negative breast cancer patients with tumors 5 cm or larger treated by mastectomy, with or without adjuvant systemic therapy and without radiotherapy: results from five national surgical adjuvant breast and bowel project randomized clinical trials [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(24): 3927-3932. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.9054.
- [13] McGale P, Taylor C, Correa 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 [J]. *Lancet*, 2014, 383(9935): 2127-2135. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60488-8.
- [14] Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(4): 317-327. DOI: 10.1056/NEJMoa1415369.
- [15] Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(4): 307-316. DOI: 10.1056/NEJMoa1415340.
- [16] Thorsen LB, Offersen BV, Danø H, et al. DBCG-IMN: a population-based cohort study on the effect of internal mammary node irradiation in early node-positive breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(4): 314-320. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.6456.
- [17] Wang SL, Fang H, Song YW, et al. Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(3): 352-360. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30813-1.
- [18] Buchholz TA, Tucker SL, Masullo L, et al. Predictors of local-regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiation [J]. *J Clin Oncol*. 2002, 20(1): 17-23. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.1.17.
- [19] Garg AK, Strom EA, McNeese MD, et al. T3 disease at presentation or pathologic involvement of four or more lymph nodes predict for locoregional recurrence in stage II breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 59(1): 138-145. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2003.10.037.
- [20] 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 [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 68(4): 1004-1009. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.01.023.
- [21] Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of national surgical adjuvant breast and bowel project B-18 and B-27 [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(32): 3960-3966. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.8369.
- [22] Woodward WA, Fang P, Arriaga L, et al. A phase 2 study of capecitabine and concomitant radiation in women with advanced breast cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 99(4): 777-783. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.04.030.
- [23] Thomas A, Khan SA, Chrischilles EA, et al. Initial surgery and survival in stage I V breast cancer in the United States, 1988-2011 [J]. *JAMA Surg*, 2016, 151(5): 424-431. DOI: 10.1001/jamasurg.2015.4539.
- [24] 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 [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(13): 1380-1388. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00135-7.
- [25] Soran A, Ozmen V, Ozbas S, et al. Randomized trial comparing resection of primary tumor with no surgery in stage I V breast cancer at presentation: protocol MF07-01 [J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(11): 3141-3149. DOI: 10.1245/s10434-018-6494.
- [26] Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, et al. Randomized trial of short-versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(11): 798-804. DOI: 10.1093/jnci/dji139.
- [27] Ramakrishna N, Temin S, Chandralapaty S, et al. Recommendations on disease management for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: ASCO clinical practice guideline update [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(27): 2804-2807. DOI: 10.1200/JCO.2018.79.2713.
- [28] Tsao MN, Xu W, Wong RK, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 1(1): CD003869. DOI: 10.1002/14651858.CD003869.pub4.
- [29] Trovo M, Furlan C, Polesel J, et al. Radical radiation therapy for oligometastatic breast cancer: results of a prospective phase II trial [J]. *Radiother Oncol*, 2018, 126(1): 177-180. DOI: 10.1016/j.radonc.2017.08.032.
- [30] Neuman HB, Schumacher JR, Francescatti AB, et al. Risk of synchronous distant recurrence at time of locoregional recurrence in patients with stage II and III breast cancer (AFT-01) [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(10): 975-980. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.5389.
- [31] Arthur DW, Winter KA, Kuerer HM, et al. NRG oncology-radiation therapy oncology group study 1014: 1-year toxicity report from a phase 2 study of repeat breast-preserving surgery and 3-dimensional conformal partial-breast reirradiation for in-breast recurrence [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 98(5): 1028-1035. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.03.016.
- [32] Kim BH, Kwon J, Kim K. Evaluation of the benefit of radiotherapy in patients with occult breast cancer: a population-based analysis of the SEER database [J]. *Cancer Res Treat*, 2018, 50(2): 551-561. DOI: 10.4143/crt.2017.189.
- [33] 邵志敏, 沈镇宙, 徐兵河. 乳腺肿瘤学[M]. 2版. 上海: 复旦大学出版社, 2018: 763.
- Shao ZM, Shen ZZ, Xu BH. Breast oncology [M]. 2nd Ed. Shanghai: Fudan University Press, 2018: 763.
- [34] Furet E, Peuriere D, Fournier-Bidoz N, et al. Plastic surgery for breast conservation therapy: how to define the volume of the tumor bed for the boost? [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2014, 40(7): 830-834. DOI: 10.1016/j.ejso.2014.03.009.
- [35] Kaidar-Person O, Vrou Offersen B, Hol S, et al. ESTRO ACROP consensus guideline for target volume delineation in the setting of postmastectomy radiation therapy after implant-based immediate reconstruction for early stage breast cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2019, 137: 159-166. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.04.010.
- [36] Taylor CW, Wang Z, Macaulay E, et al. Exposure of the heart in breast cancer radiation therapy: a systematic review of heart doses published during 2003 to 2013 [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 93(4): 845-853. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.07.2292.