



关注公众号



阅读本文

[DOI]10.3969/j.issn.1005-6483.20241843

<http://www.lcwkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1005-6483.20241843>

Journal of Clinical Surgery, 2025, 33(1):011-014

· 专家笔谈 ·

美国国立综合癌症网络临床实践指南： 乳腺癌诊疗(2024. V5)解读

庄梓林 聂燕

[关键词] 乳腺癌； 美国国立综合癌症网络； 诊疗指南； 指南解读

乳腺癌是全球最常见的癌症之一^[1]。2024 年，中国乳腺癌的发病率和死亡率持续上升。尽管早期筛查和治疗取得了一定的进展，乳腺癌仍是中国女性癌症相关死亡的主要原因之一。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南每年持续更新，旨在为临床医生提供基于最新研究证据的肿瘤治疗建议。2024 年 10 月 15 日，NCCN 乳腺癌临床实践指南更新至 2024 年第 5 版，主要针对对导管原位癌的诊断及腋窝淋巴结分期，早期浸润性癌的保乳手术、辅助治疗方案，尤其是早期乳腺癌术后内分泌治疗、乳腺癌放疗方案等内容进行更新。本文在对 2024 年指南更新的外科相关部分进行解读。

一、乳腺导管原位癌(ductal carcinoma in situ, DCIS)诊断及腋窝分期的修改

DCIS 是指肿瘤病灶仅局限于乳腺导管内的早期乳腺癌，肿瘤细胞尚未突破基底膜，绝大多数病人经过标准的综合治疗预后良好。本次 NCCN 指南更新在浸润性乳腺癌部分删除了包裹性或实体性乳头状癌的相关内容，将包裹性或实体性乳头状癌重新归类为 DCIS，并建议 DCIS 病人在选择行全乳房切除术时应同时进行前哨淋巴结活检。乳腺包裹性乳头状癌是一种较为罕见的低度恶性肿瘤，通常生长缓慢，恶性程度较低，主要见于绝经后妇女，预后较好^[2-3]。2019 年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将其分为单纯包裹性乳头状癌及包裹性乳头状癌伴浸润^[4]。根据美国癌症联合委员会(The American Joint Committee on Cancer, AJCC)乳腺癌分期标准，不伴相关常见浸润的包裹性乳头状癌被定为病理 Tis 期，因为其行为与 DCIS 相似。根据 WHO 标准，在诊断实体性乳头

状癌时应说明是原位癌还是伴有浸润，但是两种分型都有良好的结局。

DCIS 是否需要进行腋窝分期一直存在争议^[5]。今年 NCCN 指南更新，建议术前活检确定的单纯 DCIS 不应进行手术腋窝分期，除非某些临床病理提示浸润或腋窝转移，并建议以下情况应考虑进行前哨淋巴结活检：(1) DCIS 的乳房切除术，乳房切除标本检出小风险浸润病变；(2) 切除的解剖部位可能影响将来前哨淋巴结活检手术。因此，对于选择进行全乳房切除术的 DCIS 病人，推荐在切除术时行前哨淋巴结活检，避免因解剖结构变化导致未来无法进行前哨淋巴结活检。

二、保乳手术禁忌证及术后豁免放疗人群的更新

国内外研究表明，保乳手术结合放疗可以有效降低局部复发率，并且在早期乳腺癌病人中，其疗效与全乳切除术相当^[6-7]。保乳手术不仅能保证肿瘤治疗效果和预后，还能改善术后乳房的外观，显著提升病人的生活质量并减少社会心理压力。今年 NCCN 指南对保乳手术的绝对禁忌证进行更新，同时新增保乳术后可考虑豁免放疗的低危人群。

NCCN 指南推荐的保乳手术绝对禁忌证包括：(1) 炎性乳腺癌或乳腺浸润癌伴皮肤或真皮淋巴广泛转移。(2) 弥漫可疑或恶性表现微钙化。(3) 再次或多次切除尝试后无法清除多发病理阳性切缘。(4) 纯合 ATM 突变(通常导致共济失调毛细血管扩张综合征)。(5) 多中心病变伴以下任一标准：接受术前化疗或内分泌治疗；年龄≤40 岁；三阴性乳腺癌；磁共振成像检查超过 2 个病变涉及 2 个以上象限；任何单个病变≥5 cm；BRCA 突变携带者；多中心单纯 DCIS；无法实现阴性切缘；临床 N2~3 期；任何原因阻止术后全乳放疗+瘤床放疗。(6) 诊断为妊娠乳腺癌无法在 12~16 周内接受放疗。其中，(1)和(5)为本次版本主要新增

条目。相对禁忌证包括:已知乳腺癌遗传倾向;p53 基因病理突变(利-弗劳梅尼综合征);活动性结缔组织病累及皮肤;受影响区域既往曾经放疗。与既往版本内容基本保持一致。保乳手术禁忌证推荐指征与国内《中国抗癌协会与中华医学会肿瘤学分会乳腺癌诊治指南与规范(2024 年版)》存在部分差异。

同侧多发乳腺癌作为保乳手术禁忌证一直是研究的热点之一。第 45 届圣安东尼奥乳腺癌大会 GS4-01 环节,公布了前瞻性二期临床研究“保乳治疗对同侧多发乳腺癌病人局部复发的影响-ACOSOG Z11102”的主要终点和次要终点的分析结果^[8]。该研究从 78 个中心入组同侧多发乳腺癌并接受保乳治疗的女性病人,入组标准:年龄 ≥ 40 岁;2~3 个癌病灶;至少 1 个浸润癌;病灶间距 ≥ 2 cm;病灶位置不超过 2 个象限;临床淋巴结分期为 cN0 或 cN1。排除标准:肿瘤直径 > 5 cm;双侧乳腺癌;同侧乳腺癌史;乳腺癌易感基因(breast cancer susceptibility gene, BRCA)突变;新辅助治疗。病人接受保乳治疗后接受全乳放疗,激素受体阳性病人建议行内分泌治疗,区域淋巴结放疗及全身治疗由临床医师决定。研究随访期为 5 年,主要终点为局部复发率,预设可接受的保乳术后 5 年局部复发率 $< 8\%$ 。最终符合主要终点结果分析共 204 例,临床 T1、T2 期分别为 121 例(59.3%)、83 例(40.7%),雌激素受体阳性/Her2 阴性病人 167 例(83.5%)、雌激素受体阴性/Her2 阴性病人 10 例(5%)、Her2 阳性病人 23 例(11.5%),病理 N0、N1 期分别为 158 例(77.5%)、37 例(18.1%)。中位随访 66.4 个月后,6 例病人出现局部复发,5 年局部复发率为 3.1%(95% CI:1.3~6.4),低于预设的 8%。该研究入组的主要人群为绝经后、雌激素受体阳性/Her2 阴性、有两处病灶且腋窝淋巴结阴性的乳腺癌病人,研究中影响局部复发率的关键因素为术前核磁共振成像评估及术后内分泌治疗。因此,在术前完善彩超、钼靶及核磁共振成像等检查及规范的术后全身治疗的基础上,对于合适的同侧多发乳腺癌人群,保乳手术同样可以达到较好的预后,局部复发率在接受范围内。

保乳手术联合术后辅助放疗是巩固疗效的关键,但对于某些低危病人,可以考虑省略乳房放疗。既往 NCCN 指南指出,年龄 ≥ 70 岁、激素受体阳性/Her2 阴性、临床腋窝淋巴结阴性、病理 T1 期的病人,在计划接受辅助内分泌治疗时,可以考虑免于乳房放疗。2023 年 2 月,《新英格兰医学杂志》报道了 PRIME II 临床研究的结果^[9]。研究比较了年龄 ≥ 65 岁、激素受体阳性、淋巴结阴性、肿瘤最大径 ≤ 3 cm 的乳腺癌女性病人保乳术后放疗与不放疗的 10 年生存结局。结果显

示,保乳术后接受 5 年内分泌治疗可豁免放疗;与接受全乳放疗病人相比,未放疗病人局部复发率较高(9.5% vs 0.9%),但区域复发率、远处转移率、无病生存率及总生存率相当。研究结果的公布,为此类病人保乳术后接受 5 年规范内分泌治疗可安全豁免放疗提供了有力证据。因此,今年 NCCN 指南在此前基础上新增一条标准:年龄 ≥ 65 岁、激素受体阳性/Her2 阴性、病理腋窝淋巴结阴性、病理肿瘤最大径 ≤ 3 cm,计划接受规范辅助内分泌治疗时,可以考虑省略乳房放疗。

三、明确新辅助化疗后保乳手术切缘阴性标准与非新辅助化疗保乳手术一致

随着乳腺癌新辅助化疗适应证的逐渐扩大,以及治疗理念与研究证据的不断更新,新辅助化疗作为乳腺癌治疗策略的重要性越来越受到国内外学者的关注。靶向药物的加入以及化疗方案的不断优化,使新辅助化疗的临床疗效日益显现,尤其是 Her2 阳性及三阴性乳腺癌的病人。新辅助化疗的意义在于将不可手术的局部进展期乳腺癌降期为可手术乳腺癌,将不适合保乳手术的乳腺癌降期为可保乳的乳腺癌。此外,新辅助化疗还能够检测肿瘤对化疗、靶向药物等的敏感性,为及时调整治疗方案提供依据^[10]。然而,新辅助化疗后是否适合进行保乳手术仍存在较大争议,原则上与非新辅助治疗保乳手术的病人相同,即满足肿瘤病灶达到 R0 切除、术后接受辅助放疗和保证乳房术后美观的三个条件^[11]。由于多数肿瘤在新辅助化疗后在临床查体和影像学评估中显示缩小,这可能增加手术时完全切除肿瘤的难度,尤其对于达到临床完全缓解(clinical complete response, cCR)的病人。为了提高肿瘤切除的准确性,目前常在新辅助化疗前,通过超声引导在肿瘤中心部位放置乳腺组织标记定位夹^[12-13]。这样可以准确定位原发肿瘤,术中通过肿瘤内标记定位夹切除的方法,提高切除精度,降低切缘阳性率和二次手术率,同时避免切除过多正常组织,降低腺体缺损和形态重建困难的风险^[14]。

获得阴性手术切缘是保乳手术成功的前提^[15]。今年 NCCN 指南明确指出,乳腺浸润性癌新辅助化疗后保乳手术切缘阴性的标准为墨染切缘处无肿瘤(no ink on tumor),这与非新辅助化疗的切缘标准一致。美国的一项研究探讨了手术切缘宽度对新辅助化疗后保乳手术局部复发和生存的影响^[16]。该研究入组的 382 例病人中,最终切缘阳性 8 例(2.1%),切缘 ≤ 1 mm 65 例(17.0%),切缘 1.1~2 mm 30 例(7.9%),切缘 > 2 mm 174 例(45.5%),5 年无局部复发生存率为 96.3%(95% CI:94.0~98.6)、5 年无病生存率为

85.5% (95% CI:81.8 ~ 90.7), 5 年总生存率为 90.8% (95% CI:87.4 ~ 94.2), 最终切缘 ≤ 2 mm 与 > 2 mm 相比, 无局部复发生存、无病生存及总生存差异无统计学意义。因此, 无论是否接受新辅助化疗, 切缘宽度对保乳手术的局部无复发生存、无病生存及总生存影响较小。《新英格兰医学杂志》在 2015 年报道了一种有助于提高保乳手术阴性切缘的新术式——残腔切除 (cavity shaving), 即在切除肿瘤病灶后, 对形成的手术残腔再进行一次扩大切除^[17]。该术式可以显著降低切缘阳性率及二次手术率, 切缘阳性率从 34% 降至 19%, 二次手术率从 21% 降至 10%。然而, 该方法需要切除更多的正常腺体及组织, 常需要联合保乳整形术 (oncoplastic breast surgery, OPS) 等肿瘤整复技术才能最大限度保证乳房术后美观度。OPS 通过利用残余腺体组织、临近周边皮瓣或假体来填充术后残腔, 保证患侧乳房塑形、美容的效果。这使得即便是大肿瘤、多中心病灶乳腺癌病人也可以尝试通过 OPS 进行有效的保乳, 避免全乳房切除带来的身体和心理创伤。国内外学者普遍认为, 相比于传统保乳手术, OPS 可以显著提高保乳成功率, 同时使病人获得更好的乳房美容效果及主观满意度^[18-20]。新辅助化疗后保乳成功的病人, 同样需要接受规范的术后辅助放疗, 以确保治疗效果的巩固。

四、新增妊娠期乳腺癌 (breast cancer in pregnancy, BCP) 手术及放、化疗时机的建议

BCP 是指在妊娠期间被诊断的乳腺癌, 发生于女性特殊的生理阶段, 治疗过程必须兼顾母亲的健康和胎儿的安全。随着我国女性生育年龄的推迟, BCP 逐渐受到更多关注。在 BCP 的治疗中, 应采取以乳腺科为主导、产科医师密切协作、其他相关科室参与的多学科管理模式; 当孕妇或胎儿的产科治疗需求超过乳腺癌治疗时, 应优先考虑产科主导的治疗方案^[21]。

对于 BCP 病人, 若乳腺影像学报告显示为 BI-RADS 3 类 (伴危险因素)、4 类或 5 类, 则推荐通过空芯针穿刺活检 (core needle biopsy, CNB) 进行组织病理学评估, 这一做法已得到广泛认可。需要特别注意的是, 手术及抗癌治疗可能对胎儿产生影响。研究表明, 妊娠早期 (孕周 $\leq 13 + 6$ 周) 手术会增加流产风险, 而化疗可能导致胎儿畸形, 畸形率约为 20%^[22]。因此, BCP 的治疗方案必须根据病人的临床分期、肿瘤生物学特征和孕周进行个体化制定, 并结合多学科治疗小组的建议进行个体化管理, 同时尊重病人的个人意愿。既往文献显示, 妊娠中晚期 BCP 病人终止妊娠并不能改善其预后, 治疗方案应根据具体病情来决定^[22-24]。终止妊娠的指征与正常孕妇相似。

根据 NCCN 指南, BCP 的局部治疗和全身治疗选择基本与非 BCP 相似, 但妊娠期病人的化疗、内分泌治疗和放疗等治疗的时间选择需有所不同。乳腺癌改良根治术是 BCP 病人的标准手术方式^[22], 尤其适用于妊娠初期 (妊娠第 1 个月) 病人, 因为早期保乳手术可能延误放疗的时机。根据今年 NCCN 指南更新内容, 建议 BCP 治疗中手术、放疗和化疗之间的间隔应为 12 ~ 16 周。既往研究结果表明, 对于早期 BCP 病人, 保乳手术的生存结局与乳房切除术相当^[25-26]。由于放疗可能对胎儿造成致畸风险, 选择行保乳手术前需充分考虑术后放疗时机, 避免在妊娠期进行放疗。今年 NCCN 指南新增建议, 对于需要术后辅助化疗的病人, 可以考虑在妊娠前三个月进行保乳手术, 并且可以延迟至分娩后进行放疗。由于妊娠期乳房形态变化和麻醉手术时间延长等因素, 不推荐为 BCP 病人进行一期乳房重建^[21]。

NCCN 乳腺癌诊疗指南详细阐述了乳腺癌外科治疗领域的手术指征及手术方法。从传统的扩大根治术、根治术, 到改良根治术, 再到保乳手术, 从腋窝清扫到前哨淋巴结活检, 甚至部分有前哨淋巴结转移的病人也有机会免于腋窝清扫。从保乳切缘的宽度越大越安全, 到目前的保乳切缘无肿瘤即可, 不难看出外科手术不断在做“减法”, 但整体疗效和预后仍然能够得到保障。与既往 NCCN 乳腺癌诊疗指南版本相比, 本版本外科指南领域主要针对 DCIS 前哨淋巴结活检术、保乳手术及 BCP 外科治疗的选择及干预时机进行了相关内容的调整。随着高质量循证医学研究的不断推进, 未来对于乳腺癌病人的治疗将逐渐趋于精准化。

参考文献

- [1] Lei S, Zheng R, Zhang S, et al. Global patterns of breast cancer incidence and mortality: a population-based cancer registry data analysis from 2000 to 2020 [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41 (11): 1183-1194.
- [2] Hassan Z, Boulos F, Abbas J, et al. Intracystic papillary carcinoma: clinical presentation, patterns of practice, and oncological outcomes [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 182 (2): 317-323.
- [3] Fayanju OM, Ritter J, Gillanders WE, et al. Therapeutic management of intracystic papillary carcinoma of the breast: the roles of radiation and endocrine therapy [J]. *Am J Surg*, 2007, 194 (4): 497-500.
- [4] WHO Classification of Tumors Editorial Board. WHO classification of tumors. Breast tumors [M]. 5th ed. Lyon: IARC Press, 2019: 49-67.
- [5] Cody HS 3rd, Van Zee KJ. Point: sentinel lymph node biopsy is indicated for patients with DCIS [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2003, 1 (2): 199-206.
- [6] Benson JR, Jatoi I. Highlights of the San Antonio Breast Cancer Symposium 2015: part 1 [J]. *Future Oncol*, 2016, 12 (7): 893-896.
- [7] Lertsithichai P, Sakulchaurungreung B, Chirappapha P, et al. Effect of young age, positive margins, and triple negative status on disease recurrence after breast conserving therapy [J]. *Gland Surg*, 2016, 5: 15-23.
- [8] Judy CB, Kari MR, Karla VB, et al. Impact of Breast Conservation Surgery on Surgical Outcomes and Cosmesis in Patients With Multiple Ipsilateral Breast Cancers- Results from ACOSOG Z11102.

- [9] Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, et al. Breast-Conserving Surgery with or without Irradiation in Early Breast Cancer[J]. N Engl J Med, 2023, 388(7):585-594.
- [10] Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, et al. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO Guideline [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(13):1485-1505.
- [11] 刘振宇, 范志民. 乳腺癌新辅助化疗后行保乳手术值得关注的问题 [J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(11):1226-1230.
- [12] Natsiopoulos I, Intzes S, Liappis T, et al. Axillary lymph node tattooing and targeted axillary dissection in breast cancer patients who presented as cN + before neoadjuvant chemotherapy and became cN0 after treatment [J]. Clin Breast Cancer, 2019, 19(3):208-215.
- [13] Shahzad R, Masood M, Shahid A, et al. Sonographically guided metallic clip placement for tumour localization in early breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy [J]. J Pak Med Assoc, 2019, 69(10):1501-1504.
- [14] Ramos M, Diez JC, Ramos T, et al. Intraoperative ultrasound in conservative surgery for non-palpable breast cancer after neoadjuvant chemotherapy [J]. Int J Surg, 2014, 12(6):572-577.
- [15] 姚凡, 金锋. 《中国临床肿瘤学会乳腺癌诊疗指南 2018. V1》外科问题解读 [J]. 中国实用外科杂志, 2018, 38(11):1281-1284.
- [16] Choi J, Laws A, Hu J, et al. Margins in breast-conserving surgery after neoadjuvant therapy [J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(12):3541-3547.
- [17] Chagpar AB, Killelea BK, Tsangaris TN, et al. A randomized, controlled trial of cavity shave margins in breast cancer [J]. N Engl J Med, 2015, 373(6):503-510.
- [18] Blok YL, Verduijn PS, Corion LUM, et al. An analysis of complication rates and the influence on patient satisfaction and cosmetic outcomes following oncoplastic breast surgery [J]. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2022, 75(11):4152-4159.
- [19] Wang X, Mathews A, Erickson A, et al. Single center oncoplastic experience and patient satisfaction reported via patient reported outcomes [J]. Plast Reconstr Surg Glob Open, 2022, 10(5):e4336.
- [20] Chen Y, Hao S, Chen J, et al. A retrospective cohort study comparing traditional breast conservation with oncoplastic surgery in breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy [J]. Ann Plast Surg, 2021.
- [21] 吴克瑾, 陈青, 刘荫华. 中国妊娠期与哺乳期乳腺癌临床实践指南 (2022 版) [J]. 中国实用外科杂志, 2022, 42(2):146-150.
- [22] Pecatori FA, Azim Ha JR, Orecchia R, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2013, 24(suppl 6):vi160-170.
- [23] Ring AE, Smith IE, Jones A, et al. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(18):4192-4197.
- [24] Amant F, Vandenbroucke T, Verheecke M, et al. Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy [J]. N Engl J Med, 2015, 373(19):1824-1834.
- [25] Loibl S, Han SN, Von MG, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study [J]. Lancet Oncol, 2012, 13(9):887-896.
- [26] Annane K, Bellocq JP, Brettes JP, et al. Infiltrative breast cancer during pregnancy and conservative surgery [J]. Fetal Diagn Ther, 2005, 20(5):442-444.

(收稿日期:2024-11-19)

(本文编辑:孙清源 杨泽平)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于一稿两投和一稿两用问题处理的声明

为维护《临床外科杂志》的声誉和广大读者的利益,《临床外科杂志》编辑委员会就一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下。

1. 一稿两投和一稿两用的认定:凡属原始研究的报告,同语种一式两份投寄不同的杂志,或主要数据和图表相同、只是文字表达可能存在某些不同之处的两篇文稿,分别投寄不同的杂志,属一稿两投;一经为两个杂志刊用,则为一稿两用。会议纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿分别投寄不同的杂志,以及在一种杂志发表过摘要而将全文投向另一种杂志,不属一稿两投。但作者若要重复投稿,应向有关杂志编辑部作出说明。

2. 作者在接到收稿回执后满 2 个月未接到退稿通知,表明稿件仍在处理中,若欲投他刊,应先与本刊编辑部联系。

3. 编辑部认为文稿有一稿两投或两用嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者,在作出处理决定前请作者就此问题作出解释。编辑部与作者双方意见发生分歧时,由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

4. 一稿两投一经证实,则立即退稿,对该作者作为第一作者所撰写的论文,2 年内将拒绝在本刊发表;一稿两用一经证实,将择期在杂志中刊出作者姓名,单位以及该论文系重复发表的通告,对该作者作为第一作者所撰写的论文,2 年内将拒绝在《临床外科杂志》发表。本刊还将就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

《临床外科杂志》编辑部