

HR+/HER-2-早期乳腺癌复发风险与临床管理专家共识(2025 版)

国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会 中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会
中国抗癌协会乳腺癌专业委员会

通信作者:徐兵河,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药物临床试验研究中心,北京 100021,Email:xubh@cicams.ac.cn

【摘要】 乳腺癌是全球女性中最常见的恶性肿瘤,中国女性中乳腺癌的发病率和死亡率较高,严重威胁女性健康。激素受体阳性(HR+)/人表皮生长因子受体2阴性(HER-2-)乳腺癌是最常见的亚型,约占全部乳腺癌的70%,绝大多数患者在首次确诊时为早期乳腺癌(EBC)。中国EBC II~III期患者占比较高,且发病年龄较为年轻。即使经过标准内分泌治疗,仍然面临短期和长期复发风险,且复发风险终身存在。近年来,国家癌症中心等进行的国内外大规模真实世界研究显示,对于II~III期HR+/HER-2- EBC患者,淋巴结阳性和伴高危因素的淋巴结阴性患者的复发和死亡风险显著更高;伴高危因素的淋巴结阴性患者术后5年复发率可达15%,与N1患者复发率相似。这些发现更新了临床上对于高复发风险患者界定的认知,并对EBC复发风险评估和界定提出了新要求。另一方面,对于早期HR+/HER-2-乳腺癌复发风险的临床管理一直备受关注与重视,从最初的辅助化疗到辅助内分泌治疗全过程。近年来,随着CDK4/6抑制剂和PARP抑制剂等新型靶向药物临床研究结果的公布及其适应证的相继获批,HR+/HER-2- EBC的治疗模式从传统内分泌治疗逐步演进为有选择的内分泌联合靶向的强化治疗策略,提示复发风险的精准评估指导治疗决策优化至关重要。为帮助临床医师科学、精准地评估复发风险,为患者量身定制个体化的辅助强化治疗方案,国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会、中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会和中国抗癌协会乳腺癌专业委员会结合国内外EBC临床研究进展及专家意见,形成了《HR+/HER-2-早期乳腺癌复发风险与临床管理专家共识(2025版)》,旨在为HR+/HER-2- EBC患者的复发风险分层和临床管理提供标准化参考,进一步提高患者治疗获益和生活质量,最大化治愈可能。

【关键词】 乳腺肿瘤; 早期乳腺癌; 复发风险; HR+/HER-2-; 共识

实践指南注册:国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2025CN700)

基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2021-12M-1-014、2023-12M-2-004)

Consensus on recurrence risk and clinical management of HR+/HER-2- early breast cancer (2025 edition)

Breast Cancer Expert Committee of National Cancer Quality Control Center, Cancer Drug Clinical Research Committee of China Anti-Cancer Association, Breast Cancer Expert Committee of China Anti-Cancer Association

Corresponding author: Xu Binghe, Department of Clinical Trial Center, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100021, China, Email: xubh@cicams.ac.cn

【Abstract】 Breast cancer is the most common malignancy among women worldwide, with

DOI:10.3760/cma.j.cn 112152-20250524-00240

收稿日期 2025-05-24 本文编辑 殷宝侠

引用本文:国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会,中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会,中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. HR+/HER-2-早期乳腺癌复发风险与临床管理专家共识(2025版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2025, 47(7): 599-616. DOI: 10.3760/cma.j.cn 112152-20250524-00240.



relatively high morbidity and mortality rates among Chinese women, posing a serious threat to female health. HR+/HER-2- breast cancer is the most common subtype, accounting for approximately 70% of all breast cancers. The vast majority of patients are diagnosed with early breast cancer (EBC) at initial presentation. Stage II - III EBC constitutes a substantial proportion of cases among Chinese patients, with a significantly younger age of onset observed nationally. Even after standard endocrine therapy, patients still face short-term and long-term recurrence risks, and the risk of recurrence persists lifelong. In recent years, large-scale real-world studies from the National Cancer Center and other institutions, both domestically and internationally, have shown that for stage II - III HR+/HER-2- EBC patients, those with lymph node positivity and lymph node negative patients with high-risk factors have a significantly higher risk of recurrence and death. The postoperative 5-year recurrence rate for lymph node negative patients with high-risk factors can reach 15%, similar to the recurrence rate of N1 patients. These findings have updated the clinical understanding of defining high-risk patients and raised new requirements for EBC recurrence risk assessment and definition. On the other hand, the clinical management of recurrence risk in early HR+/HER-2- breast cancer has consistently received significant attention. From the initial adjuvant chemotherapy to the entire process of adjuvant endocrine therapy, in recent years, with the publication of clinical trial results for novel targeted agents such as CDK4/6 inhibitors (CDK4/6i) and PARP inhibitors (PARPi) and the subsequent approval of their indications, the treatment paradigm for HR+/HER-2- EBC has gradually evolved from traditional endocrine therapy to a selective strategy of intensified treatment combining endocrine therapy with targeted agents. This underscores the critical importance of precise recurrence risk assessment and optimization of treatment decisions. To assist clinicians in scientifically and accurately assessing recurrence risk and tailoring individualized intensified adjuvant treatment regimens for patients, the Breast Cancer Expert Committee of the National Cancer Quality Control Center, the Professional Committee of Drug Clinical Research of Chinese Anti-Cancer Association, and the Professional Committee of Breast Cancer of the Chinese Anti-Cancer Association, incorporating advances in clinical research on early breast cancer both domestically and internationally and expert opinions, have formulated the "Consensus on Recurrence Risk and Clinical Management of HR+/HER-2- Early Breast Cancer(2025 edition)". It aims to provide a standardized reference for recurrence risk stratification and clinical management of HR+/HER-2- EBC patients, further enhancing patient treatment benefits and quality of life, and maximizing the potential for cure.

【Key words】 Breast neoplasms; Early breast cancer; Recurrence risk; HR+/HER-2-; Consensus

Practice guideline registration: Practice Guideline Registration for Transparency (PREPARE-2025CN700)

Fund program: CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (2021-I2M-1-014, 2023-I2M-2-004)

乳腺癌是全球女性发病率最高的恶性肿瘤。根据 2024 年全球癌症统计报告 (GLOBOCAN), 2022 年乳腺癌在全球女性恶性肿瘤中发病率居首位^[1]。在中国, 乳腺癌的发病率位居女性恶性肿瘤的第 2 位, 2022 年新发病例数达到 35.7 万^[2]。激素受体阳性 (hormone receptor positive, HR+) / 人表皮生长因子受体 2 阴性 (human epidermal growth factor receptor 2 negative, HER-2-) 亚型是最常见的乳腺癌亚型, 占有所有乳腺癌的 70%^[3], 其中初诊为早期乳腺癌 (early-stage breast cancer, EBC) 的患者占比高达 95.2%^[4], 复发转移是其主要致死原因。

一般认为, HR+/HER-2- EBC 亚型相比于 HER-2+ 和三阴性乳腺癌预后更好, 是最有可能被治愈的乳腺癌亚型。然而, 近年来国家癌症中心等

大样本真实世界研究发现, HR+/HER-2- EBC 复发风险一直被临床所低估。即使经过传统意义上标准的内分泌治疗, II ~ III 期患者术后 3 年复发率为 15% ~ 18.3%, 5 年复发率为 11.92% ~ 28.59%, 伴高危因素的淋巴结阴性患者术后 5 年复发率达 15%, 与 N1 期患者复发率近似^[5-10]。

特别是 HR+/HER-2- EBC 的复发风险管理已经从化疗-内分泌治疗时代过渡到与靶向联合时代。随着 monarchE 研究^[11]、NATALEE 研究^[12]以及 OlympiA 研究^[13]数据的相继公布, 阿贝西利、瑞波西利和奥拉帕利的获批为 HR+/HER-2- EBC 患者带来更有效的辅助强化治疗。monarchE 研究表明, 细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂 (cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor, CDK4/6i) 联



合内分泌治疗在 N2+ 及 N1 伴高危因素的 HR+/HER-2- EBC 患者中有显著获益^[11]。NATALEE 研究表明,瑞波西利联合内分泌治疗在更广泛的人群中取得了显著获益,包括 N+ 和伴部分高危因素的 N0 期患者,进一步扩展了 CDK4/6i 的应用范围^[12]。对于携带胚系乳腺癌易感基因 1/2 (germline breast cancer gene 1/2, gBRCA1/2) 突变的高危早期 HR+/HER-2- 乳腺癌患者,奥拉帕利强化辅助治疗可有效降低患者复发风险^[13]。

国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会、中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会和中国抗癌协会乳腺癌专业委员会遵循国际国内权威指南及规范,参考全球专家共识,基于国内外 EBC 临床研究循证证据,整合多学科专家意见,共同制定本共识,旨在为 HR+/HER-2- EBC 患者的复发风险个体化精准分层和临床管理提供指导和参考,以帮助更广泛的 II ~ III 期 HR+/HER-2- EBC 患者降低疾病复发风险,改善生活质量,最终实现治愈。与本文有关的乳腺癌内容见附录 1~8。

一、HR+/HER-2- EBC 患者术后复发风险

在临床实践中,即使接受了标准内分泌治疗,部分 HR+/HER-2- EBC 患者仍存在较高的复发风险。循证医学证据表明,即使经过标准治疗,II 期 HR+/HER-2- 乳腺癌患者术后 5 年复发率为 11.92%^[14],10 年和 20 年远处转移率为 14%~24% 和 27%~37%^[15];III 期 HR+/HER-2- 乳腺癌患者 5 年复发率为 28.59%^[16],10 年和 20 年远处转移率为 30%~41% 和 46%~57%^[15]。在循证医学证据日益丰富、治疗目标不断提升的背景下,临床实践有必要重新审视 HR+/HER-2- EBC 患者的复发风险,以优化治愈策略。

(一) EBC 高复发风险界定的演变

自 2005 年圣加伦 (St. Gallen) 国际乳腺癌共识^[17]首次提出临床病理分层后,乳腺癌复发风险分层体系不断演进,美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 乳腺癌指南^[18-20]、中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (Chinese Anti-Cancer Association, Committee of Breast Cancer Society, CACA-CBCS)^[21-24] 和中国临床肿瘤学会乳腺癌 (Chinese Society of Clinical Oncology, Breast Cancer, CSCO-BC) 诊疗指南^[25-28] 也同步发展,基于肿瘤大小、组织学分级、年龄、脉管浸润等临床病理特征,结合分子分型与基因表达的评估,复发风险分层不断朝着精细化、个体化

发展,多年来逐步形成了对 HR+/HER-2- 乳腺癌以 N2~3 和伴高危因素的 N1 患者 (满足其一: T $\geq$ 5 cm, G3, 多基因检测高危, Ki-67 $\geq$ 20%) 为高复发风险患者的认知基础。中国真实世界研究证实, N2~3 和伴高危因素的 N1 HR+/HER-2- 乳腺癌患者复发风险显著高于 N0 及不伴高危因素的 N1 患者,2 年、5 年和 7 年疾病复发及死亡风险分别高出 6.47%、14.59% 和 27.73%,高复发风险患者的复发或死亡风险达低复发风险的 2 倍多 (HR=2.38; 95% CI: 1.82~3.12)^[29]。

近年来,随着新型靶向药物研究的进展,如 monarchE 以及 NATALEE 研究等数据的相继发布,加速了国内外对于 HR+/HER-2- EBC 患者复发风险的真实世界研究探索。中国国家癌症中心发布 HR+/HER-2- EBC 患者大样本复发风险数据,欧美真实世界研究数据陆续在美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO)、欧洲内科肿瘤学会 (European Society of Medical Oncology, ESMO)、圣安东尼奥乳腺癌研讨会和圣加伦国际乳腺癌大会等国际会议上发布,提示既往普遍认为复发风险较低的 N0 和 N1 不伴高危因素的患者,其实际复发风险远高于预期。

对于 N1 患者,无论是否伴其他危险因素,均具有较高的短期和长期复发或死亡风险。研究表明,广泛的 N1 (所有 N1 患者,不考虑其他危险因素) 患者 5 年复发率可达 12.8%~15%,7 年可达 17.1%~21%^[30]。国家癌症中心的大样本统计数据显示,10 年复发率近 40%^[31]。即使不伴高危因素的 N1 患者 (<T3, <G3, Ki-67<20% 或多基因检测非高危) 5 年浸润性疾病复发率依然高达 13.7%^[32-33]。有学者对 62 923 例雌激素受体阳性 EBC 患者进行荟萃分析发现, T1~2N1 患者 15 年远处复发率达 19%, 20 年远处复发率达 26%^[15]。

对于 N0 伴高危因素 ($\geq$ T3、G3、Ki-67 $\geq$ 20%、多基因检测高危等) 的 HR+/HER-2- EBC 患者,多项真实世界研究证实其复发率显著高于 N0 不伴高危因素的患者,与 N1 患者复发风险相似甚至更高。N0 伴高危因素的患者 2~3 年的复发率已接近 10%^[16],5 年总复发率达 12.6%~17.4%^[29,34],而 N1 患者总复发率为 12.8%,7 年总复发率为 16.9%~25.7%,而 N1 总人群复发率为 18.3%,N0 不伴高危因素患者复发率仅为 5.9% (数据来自 2024 ASCO 和 2024 ESMO 大会上报道的美国大样本真实世界研究^[29,34])。对于既往临床关注不足的

T2N0 患者,比利时单中心研究显示,T2N0 伴高危因素(G3,G2 且 Ki-67 $\geq$ 20% 或多基因检测高危)患者的复发率显著高于 T1~2N1 患者,5 年复发率为 15.5%,15 年复发率可达 42.9%^[35]。中国 T2N0 伴高危因素(G3,G2 且 Ki-67 $\geq$ 20% 或多基因检测高危)的患者其 5 年复发率与 N1 患者相似,分别为 13.14% 和 14.2%^[31]。对于仅伴单一高危因素的 N0 患者,亦有多项研究报道揭示其复发风险。TAILORx 研究结果表明,T1~2N0 伴基因高危患者即使接受标准化疗和内分泌治疗,5 年复发率仍高达 9%,12 年内有 19% 的患者面临疾病复发^[36]。一项单中心回顾性研究揭示了 Ki-67 $\geq$ 20% 的 N0 患者 5 年疾病复发率为 16%,是 Ki-67 $<$ 10% (8%) 和 Ki-67 10%~19% (6%) 患者的 2~3 倍^[37]。真实世界前瞻性、多中心 PreFace 研究结果显示,N0 伴 G3 患者的 5 年复发率可达 15%^[38];一项回顾性研究结果表明,N0 伴 Ki-67 $>$ 20%、G3 或 T2~3 的 EBC 患者 6 年复发率分别为 13.2%、15.6% 和 13.6%,均显著高于 N0 不伴高危因素的患者($P<0.05$)^[39]。

中国国家癌症中心发布的 28 623 例中国 HR+/HER-2- EBC 患者的复发风险真实世界研究数据^[31],首次揭露 2013—2022 年近 10 年来中国 EBC 患者复发风险数据。中国患者较为年轻(诊断时中位年龄为 49.0 岁),且 90% 患者接受了辅助内分泌治疗^[31]。研究按是否为 NATALEE 入组人群[N+和 N0 伴高危因素($\geq$ T3,G3,G2 且 Ki-67 $\geq$ 20%,因多基因检测在中国未获批,故未纳入统计)]划分为高风险组(NATALEE-eligible 组)和低风险组(Non-NATALEE 组,N0 且至少含以下任 1 项:T1,T2 及 G1,或 T2 及 G2 且 Ki-67 $<$ 20%),研究显示,高风险组患者的复发风险是低风险组患者复发风险的 3 倍($HR=3.03$,95% $CI:2.73\sim 3.37$, $P<0.000\ 1$),

术后 5 年的无浸润性疾病生存(invasive disease-free survival, iDFS)率仅 81.37%^[31];亚组分析显示,整体 N1 患者 5 年 iDFS 率为 85.80%,复发风险是 N0 不伴高危因素患者复发风险的 2.3 倍($HR=2.30$,95% $CI:2.04\sim 2.58$, $P<0.000\ 1$),即使是 T2N0 伴高危因素患者,5 年、7 年和 10 年的 iDFS 率也仅为 86.86%,79.81% 和 63.01%,复发风险是 N0 不伴高危因素患者的 2 倍多($HR=2.01$,95% $CI:1.70\sim 2.38$, $P<0.000\ 1$)^[31]。中国 HR+/HER-2- EBC 患者的真实世界复发风险情况见表 1。

循证医学证据的发展逐步改写既往认为的 N2~3 和伴高危因素的 N1 患者具有高复发风险的界定,形成 N+患者和伴高危因素的 N0 患者均有较高复发风险的新认知标准。指南也随之对具有较高复发风险患者的界定标准进行更新。NCCN 指南 2024 年第 5 版^[20]将符合 NATALEE 研究入组标准纳入风险分层考量,任意淋巴结阳性状态或 N0 伴下列因素之一:T3、T2 同时 G3 或 G2 伴基因高风险/Ki-67 $\geq$ 20% 的患者可考虑 3 年瑞波西利治疗。2025 版 CACA-CBCS 指南^[24]也将 NATALEE 研究入组标准纳入风险分层考量。2025 版 CSCO-BC 指南^[28]对患者的危险因素分层进行合理调整,重新区分患者的高、中、低风险。其中,中高复发风险患者为:N+、T3~4N0、T2N0 且伴临床危险因素或伴基因高风险的患者。国内外指南、共识关于高复发风险界定演进历程见附录 5。

(二)EBC 复发风险评估方法演进历程

随着更多临床研究的深入和新技术的临床应用,HR+/HER-2- EBC 的复发风险评估体系正不断完善。关于复发风险因素,目前国内外指南和共识复发风险评估体系以淋巴结转移数量为核心,综合肿瘤大小、组织学分级、Ki-67 指数、年龄及多基因

表 1 中国 HR+/HER-2- EBC 患者的真实世界复发风险情况总结

组别和患者类型	例数	真实世界 iDFS 率(%)				HR(95% CI)	P 值
		3 年	5 年	7 年	10 年		
Non-NATALEE 组							
1 组	9 474	96.79	93.37	88.24	82.92	Ref	—
NATALEE-eligible 组							
总体	16 743	89.21	81.37	72.84	56.07	3.03(2.73 ~ 3.37)	<0.000 1
2 组(T2N0 高风险)	2 646	93.14	86.86	79.81	63.01	2.01(1.70 ~ 2.38)	<0.000 1
3 组(T3 ~ 4N0)	364	88.55	79.49	70.55	70.55	3.23(2.38 ~ 4.38)	<0.000 1
4 组(N1)	8 690	91.80	85.80	79.38	60.90	2.30(2.04 ~ 2.58)	<0.000 1
5 组(N2 ~ 3)	5 043	83.10	72.00	60.03	44.81	4.80(4.28 ~ 5.39)	<0.000 1

注:HR+为激素受体阳性;HER-2-为人表皮生长因子受体阴性;EBC 为早期乳腺癌;iDFS 为无浸润性疾病生存;Ref 为参照组;-为无数据



检测(如 21 基因、70 基因和 PAM50 等)等多维度评估患者术后复发风险。与此同时,一些新兴的生物标志物[如循环肿瘤 DNA(circulating-tumor DNA, ctDNA)]在 HR+/HER-2- EBC 复发风险评估体系中的价值逐步体现。现有证据表明,ctDNA 阳性患者复发风险显著高于 ctDNA 持续阴性人群,且 ctDNA 监测微小残留病灶较影像学监测可以提前 8~12 个月发现肿瘤残留或复发^[40-41]。随着更多数据的积累,ctDNA 有望成为新的复发风险评估因素并纳入到风险评估体系中。此外,人工智能等新技术的快速发展,为乳腺癌复发风险的精准预测提供了新方向。基于人工智能的风险预测模型可通过整合临床病理特征、基因组学、影像组学等多模态数据,优化个体化风险评估^[42-44]。

未来,多模态生物医学数据(如基因组、影像组学、ctDNA 等)与人工智能技术的深度整合,可能会催生出更多个体化的复发风险评估体系,这必将成为乳腺癌精准诊疗的发展方向。这一趋势将推动乳腺癌诊疗模式的全面升级,助力降低复发风险、提高患者生存质量,并最终实现治愈目标。

二、HR+/HER-2- EBC 术后全身治疗

世界卫生组织指出,早期发现并接受规范治疗的乳腺癌患者具有较高的治愈可能性。5 年无病生存(disease free survival, DFS)率和总生存率是评估治愈效果的重要指标。随着循证医学证据的不断积累,治疗人群的选择也需相应调整。针对 HR+/HER-2- EBC, OlympiA 研究表明,携带 gBRCA1/2 突变的高危 HR+/HER-2- EBC 患者可选择 PARPi 辅助治疗^[13]; monarchE 和 NATALEE 研究表明,部分伴有高危因素的 HR+/HER-2- EBC 患者可以从 CDK4/6i 辅助治疗中获益^[11-12]。此外,中国乳腺癌患者的中位诊断年龄为 49 岁,比西方患者更年轻,且 60% 在绝经前确诊^[31]。年轻患者通常承担着重要的社会和家庭责任,治愈后仍有较强的职场需求。因此,对治疗目标的要求更高,迫切希望提高长期 DFS 与生活质量,实现治愈。

在根治性手术治疗后,应评估全身辅助治疗的必要性。术后全身辅助治疗旨在降低复发风险并提高生存率。治疗决策应基于个体化的复发风险评估、肿瘤病理学的分子分型以及对不同治疗方案的预期反应性。医生应根据患者的分子分型、复发风险和既往术前治疗的情况,选择合适的辅助性化疗、内分泌治疗、靶向治疗等,以及是否采用和选择何种强化治疗。

(一)辅助化疗

可对 HR+/HER-2- EBC 患者现有的分期分型体系进行补充,以预测患者生存及治疗疗效,指导辅助化疗决策。多项临床研究均表明,多基因检测工具有助于指导辅助化疗决策,对于不具备条件或不愿意接受多基因检测的患者,是否进行辅助化疗应综合考虑肿瘤的临床病理学特征、患者生理条件和基础疾病、患者的意愿、化疗的可能获益和不良反应等进行决策(术后辅助化疗决策见附录 6)。

(二)辅助内分泌治疗

内分泌治疗是 HR+/HER-2- EBC 患者的重要治疗基础。初始辅助内分泌治疗包括他莫昔芬(tamoxifen, TAM)和芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AI)治疗 5 年,中高危患者需在此基础上延长辅助内分泌治疗,绝经前患者则需加用卵巢功能抑制剂(ovarian function suppression, OFS)。近年来,CDK4/6i 的辅助治疗探索为 HR+/HER-2- EBC 治疗格局带来了重大变化。monarchE 研究证实,阿贝西利联合内分泌治疗可显著降低高危患者的复发风险,其适应证局限于 ≥ 4 枚淋巴结阳性或 1~3 枚淋巴结阳性伴高危因素的患者群体^[11]。NATALEE^[12] 研究进一步拓展了 CDK4/6i 的临床应用范围,证实瑞波西利联合内分泌治疗可使更广泛的 II~III 期高复发风险患者获益,其适用人群包括所有淋巴结阳性患者以及具有高危临床病理特征的淋巴结阴性患者。此外,对于携带 gBRCA1/2 突变的高危 HR+/HER-2- EBC 患者,PARPi 奥拉帕利可作为辅助强化治疗的选择方案。

1. 内分泌辅助治疗: EBC 内分泌治疗的个体化方案需基于绝经状态、分子特征及复发风险综合制定。对于绝经后患者, EBCTCG 荟萃分析显示, AI 较 TAM 显著降低术后 10 年复发风险, 且 5 年 AI 治疗的生存获益具有持续效应^[45]。ATAC 研究 10 年随访数据进一步证实, AI 组的 DFS 率和远处复发时间均显著优于 TAM 组(DFS 率: 68% 和 62%, $P < 0.001$)^[46]。此外, TAM 2~3 年之后序贯依西美坦到 5 年, 也是一个疗效确定的治疗方案, 36 个月的随访显示, iDFS 率为 91.4% (95% CI: 87.7%~95.1%)^[47]。对于绝经前患者, TAM 或 AI 联合 OFS 是辅助内分泌治疗的标准方案, 可显著降低复发风险。SOFT/TEXT 联合分析表明, AI 联合 OFS 较 TAM 联合 OFS 显著改善 12 年 DFS 率(80.5% 和 75.9%, $HR=0.79$)^[48], 15 年更新结果显示出一致获益, AI 联合 OFS 与 TAM 联合 OFS 的 DFS 率分别为 74.9% 和 71.3%

($HR=0.82$; 95% CI : $0.73 \sim 0.92$)^[49]。荟萃分析证实,对于绝经前患者,AI联合OFS在所有亚组中均优于TAM;对于绝经后患者,AI单药在所有亚组中均优于5年TAM^[50]。

对于初始内分泌治疗满5年且耐受良好的患者,延长治疗可进一步改善预后。ATLAS和aTTom研究均表明,TAM治疗延长至10年可使复发风险降低25%~30%,尤其适用于淋巴结阳性或组织学分级高的绝经前较高风险患者^[51-52]。MA.17R、NSABP-B42和AERAS研究结果显示,AI辅助内分泌治疗满5年后,继续AI治疗5年与安慰剂组相比,显著降低乳腺癌相关复发风险^[53-56]。

2. 内分泌联合靶向治疗:新型靶向治疗药物CDK4/6i和PARPi的应用,显著改善了HR+/HER-2- EBC的治疗模式,从单一内分泌治疗转变为联合靶向治疗,为患者带来突破性生存获益。患者在标准内分泌治疗的基础上加用CDK4/6i可以显著降低其复发风险。monarchE研究首次证实阿贝西利对淋巴结阳性患者的显著疗效,仅适用于 ≥ 4 枚淋巴结阳性或1~3枚淋巴结阳性且肿瘤组织学分级为3级或肿瘤 ≥ 5 cm的HR+/HER-2- EBC患者的治疗^[57]。而NATALEE研究进一步扩展CDK4/6i的适用人群,在广泛的II~III期患者(IIA期N0患者需G3,或G2且Ki-67 $\geq 20\%$,或多基因检测高危)中探索瑞波西利联合AI辅助治疗3年的疗效与安全性^[12]。与monarchE研究不同,NATALEE研究纳入所有淋巴结阳性和淋巴结阴性伴高危因素患者,2024年更新的4年随访数据显示,瑞波西利联合AI辅助治疗可带来显著iDFS获益,瑞波西利组和对照组之间的iDFS绝对获益进一步扩大,绝对获益达4.9%(88.5%和83.6%, $HR=0.715$, $P<0.0001$),并且在N0、N+及II、III期患者亚组中也观察到一致获益^[12]。基于NATALEE研究阳性结果,美国食品药品监督管理局、欧洲药品管理局和我国国家药品监督管理局已批准瑞波西利联合AI作为高复发风险的HR+/HER-2- II~III期EBC患者的辅助治疗^[58]。《NCCN乳腺癌指南》2024年第5版也随之更新^[20],首次将瑞波西利正式纳入EBC的辅助治疗:对于有任何淋巴结转移,或无淋巴结转移但肿瘤大小 >5 cm,或肿瘤大小2~5 cm且为2级(伴基因高风险或Ki-67 $\geq 20\%$)或3级的患者,可以考虑使用瑞波西利联合AI进行为期3年的治疗(第1类,首选)。2025版CACA-CBCS指南^[24]也将NATALEE研究入组标准纳入风险分层考量。

2025版CSCO-BC指南也随之更新^[28],对患者的危险因素分层进行了合理调整,重新明确患者的高、中、低复发风险;同时将符合NATALEE研究入组标准纳入风险分层考量,中高复发风险标准进一步拓宽;对于N+患者、T3~4N0、T2N0且伴临床危险因素或伴基因高风险的中高复发风险患者,II级推荐新增AI联合瑞波西利治疗。

在HR+/HER-2-乳腺癌患者中,gBRCA1/2基因突变率相对较低,但携带gBRCA1/2突变的高危EBC患者复发风险显著增加。OlympiA研究和NATALEE研究等为这类患者提供了PARPi或CDK4/6i强化治疗的策略。对于携带gBRCA1/2突变的高危患者,目前推荐使用奥拉帕利进行为期1年的辅助强化治疗。2024年OlympiA研究结果更新显示,接受奥拉帕利治疗的HR+患者,其iDFS和无远处疾病生存持续获益,奥拉帕利组6年iDFS率为77.5%,较安慰剂组提高了9.8%,降低了31.9%的浸润性疾病复发或死亡风险($HR=0.681$, 95% CI : $0.437 \sim 1.051$)^[13]。基于此,奥拉帕利已于2025年1月初在国内获批新适应证,用于接受过新辅助或辅助化疗的携带致病或疑似致病gBRCA突变、HER-2-早期高风险乳腺癌成人患者的辅助治疗^[59]。当下,临床实践中应更多地思考如何平衡CDK4/6i和奥拉帕利的使用顺序和时机。在2025年的St. Gallen专家共识投票中,更多专家倾向于将这两种药物序贯使用,以避免联合使用可能带来的不良反应,从而有效降低患者的复发风险。对于这类患者的治疗,临床领域仍存在较大的探索空间。

CDK4/6i和PARPi等分子靶向药物的临床应用,推动了HR+/HER-2- EBC治疗的精准化变革,并显著改善了不同风险分层患者的治疗结局。基于monarchE、NATALEE和OlympiA研究等关键性临床研究的阳性结果,这些新型靶向药物已被纳入临床实践指南,为HR+/HER-2- EBC的个体化治疗策略提供了高级别循证医学证据,推动该领域治疗模式向更精准化和获益最大化的方向发展。针对HR+/HER-2- EBC患者的具体治疗推荐方案详见表2。

三、HR+/HER-2- EBC患者的随访与依从性管理

近年来,乳腺癌诊疗领域蓬勃发展,特别是HR+/HER-2- EBC患者的治疗。这类患者主要通过手术、放疗等局部治疗以及术后辅助内分泌全身治疗进行管理,5年DFS率进一步提升,逐渐呈现

表 2 HR+/HER-2- EBC 患者治疗方案推荐

判别要点		绝经后推荐方案	绝经前推荐方案
淋巴结状态	其他危险因素		
≥N2	任何情况	AI/TAM+阿贝西利 ^a AI+瑞波西利 ^b AI gBRCA 突变者联合奥拉帕利	AI/TAM+阿贝西利+OFS ^a AI+瑞波西利+OFS ^b AI+OFS gBRCA 突变者联合奥拉帕利
N1	任何情况	AI+瑞波西利 ^b AI	AI+瑞波西利+OFS ^b AI+OFS
	仅针对满足以下情况之一者: G3, T>5 cm, Ki-67≥20%	AI+瑞波西利 ^b AI/TAM+阿贝西利 AI	AI+瑞波西利+OFS ^b AI/TAM+阿贝西利+OFS AI+OFS
N0	T3 或 T4, 或者 T2 同时满足下列任何 1 项: G3, G2 伴 Ki-67≥20%, G2 伴多基因检测高风险 ^c	AI+瑞波西利 ^b AI/TAM	AI+瑞波西利+OFS ^b AI+OFS TAM±OFS
	其他情况	AI/TAM	AI+OFS TAM±OFS

注: HR+为激素受体阳性; HER-2-为人表皮生长因子受体 2 阴性; EBC 为早期乳腺癌; AI 为芳香化酶抑制剂; TAM 为他莫昔芬; gBRCA 为胚系乳腺癌易感基因; OFS 为卵巢功能抑制剂; CDK4/6i 为细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂; AI 包括来曲唑、阿那曲唑、依西美坦; ^aCDK4/6i 辅助治疗主要限于 HR+/HER-2-乳腺癌, 阿贝西利的辅助使用时间是 2 年, 在使用阿贝西利联合 TAM 时, 应考虑静脉血栓栓塞的风险; ^b标准辅助内分泌治疗基础上联合瑞波西利强化 3 年能显著降低复发风险, 目前已报导研究数据并且美国食品药品监督管理局和欧洲药品管理局和中国国家药品监督管理局获批早期乳腺癌适应证; ^c多基因检测高风险定义为 Oncotype DX 乳腺复发评分≥26 分, 或在 Prosigna PAM50、MammaPrint 或 EndoPredict 风险评分为高风险; ^dpN1mi (0.2~2 mm 转移灶) 处理同 pN1

慢病化管理趋势。在此背景下, 长期随访与治疗依从性管理成为改善预后的关键环节。《应用与健康管理指南(2022 版)》^[60]和《ESMO 乳腺癌临床实践指南(2024)》^[61]等国内外指南提出了详细的患者随诊随访路径和管理方案, 同时阐述了对乳腺癌不同分子分型的治疗策略, 指导临床医师为乳腺癌患者提供全方位的健康管理, 及时发现和处理治疗过程中可能出现的问题, 以确保患者的生活质量, 实现患者长期生存。《泛亚洲适应性 ESMO 临床实践指南(2024 版)》^[62]和 NCCN 指南(2025 年第 4 版)^[63]则进一步指导患者随访管理, 两部指南均强调个性化随访策略, 重点关注复发监测、治疗不良反应管理、心理社会支持及健康行为干预, 以优化乳腺癌幸存者的长期生存质量。

(一) 随访管理

1. 基本随诊随访建议: 目前尚无大型随机对照研究以支持可平衡患者需求和成本效益的随诊随访方案, 临床多依据实际经验制定随诊随访频率。国家卫生健康委员会《中国乳腺癌随诊随访与健康管理指南(2022 版)》建议的随诊随访内容和频率如下, 供临床结合患者实际情况个体化选择。临床体检: 最初 2 年每 3~6 个月 1 次, 其后 3 年每 6 个月 1 次, 5 年后每年 1 次; 乳腺超声: 每 6 个月 1 次; 乳腺 X 线: 每年 1 次; 胸片或胸部 CT: 每年 1 次; 腹部超

声: 每 6 个月 1 次, 3 年后改为每年 1 次; 存在腋窝淋巴结转移 4 枚以上等高危因素的患者, 行基线骨扫描检查, 必要时全身骨扫描每 1~2 年 1 次; 血常规、血液生化、乳腺癌标志物的检测可每 6 个月 1 次, 3 年后每年 1 次; 应用 TAM 的患者建议每年进行 1 次妇科检查, 并结合其他临床检查项目, 患者随诊随访评估指标汇总见附录 7。

2. 加强随诊随访建议: 虽然多种临床治疗方案有助于降低患者复发风险, 但当患者在随诊随访期间出现以下任何一种症状和体征时, 如新发肿块、骨痛、胸痛、持续性头痛、呼吸困难或腹部疼痛等, 提示可疑复发, 应立即就诊并进行相关检查; 若怀疑局部复发, 则应进行细胞或组织病理学检查^[45](附录 8)。

(二) 依从性管理

1. 依从性管理的重要性

HR+/HER-2-乳腺癌患者的内分泌及靶向治疗依从性对长期预后至关重要, 依从性不佳会降低治疗效果, 进一步增加疾病复发转移风险。目前依从性普遍较低的主要原因是医患双方对治疗重要性认知不足, 导致患者在出现不良反应时过早停药。尤其对于接受 CDK4/6i 治疗的患者, 坚持足疗程治疗是改善预后的重要因素, 不建议轻易停药。若患者无法耐受标准剂量, 可考虑采取减量策略,

现有研究表明,阿贝西利和瑞波西利剂量调整可在不影响疗效的前提下改善耐受性。

2. 药物相关不良反应管理和提高治疗依从性

药物相关不良反应也是治疗依从性降低的主要原因之一。接受化疗、内分泌治疗的乳腺癌患者,其雌激素水平大幅下降,导致血脂异常和心血管死亡风险显著增加。此外,雌激素水平的降低还可能导致骨密度下降,进一步加重骨质疏松和增加骨折风险。内分泌治疗的上述不良反应严重影响了患者生活质量和服药依从性。因此,建议接受 AI 或 OFS 的患者定期评估骨密度,同时在 AI 类药物的选择上,《乳腺癌随访及伴随疾病全方位管理

指南》推荐优选对血脂和骨影响较小的甾体类 AI 药物。值得注意的是,在联合应用新型靶向药物 CDK4/6i 时,也需要充分了解其药物特性,做好不良反应管理,具体不良反应管理见表 3。血液学不良反应(中性粒细胞减少症和贫血等)是 CDK4/6i 最常见的不良反应。但不同的 CDK4/6i 不良反应谱也存在一定差异,如阿贝西利在早期治疗中腹泻、疲劳、恶心等可感知的不良反应更为常见^[64],对患者的生活质量有不良影响,而瑞波西利在患者可感知的不良反应方面存在优势,因此对于部分患者(如胃肠功能欠佳或对生活质量重点关注的患者),建议优先选择瑞波西利。

表 3 HR+/HER2- EBC 患者不同药物不良反应管理原则

治疗药物	常见不良反应	管理原则
CDK4/6i	中性粒细胞减少症	对于 1~2 级中性粒细胞减少,密切监测,无需调整剂量;对于 3 级中性粒细胞减少,暂停给药,恢复 1~2 级后以相同剂量继续给药(首次)或降低 1 个剂量给药(多次);对于 3 级伴发热或 4 级中性粒细胞减少,暂停给药,恢复 1~2 级后降低 1 个剂量给药,可考虑 G-CSF 治疗
	腹泻	推荐洛哌丁胺作为腹泻的标准治疗,一旦出现稀便即开始使用。当停止腹泻 12 h 后,应停止使用洛哌丁胺;≥2 级腹泻需暂停给药直至恢复 ≤1 级后,若保持原剂量(2 级)或降低 1 个剂量给药(≥3 级)
	肝脏不良反应	1 级或首次出现 2 级肝功能异常患者持续用药,考虑保肝治疗,若合并总胆红素 >2×ULN,则无需调整剂量,若合并,则降低剂量;持续复发的 2 级或 3 级肝功能异常患者应暂停用药并进行保肝治疗,直至恢复 1 级或基线水平,若合并总胆红素 >2×ULN,则降低剂量,若合并,则终止治疗。对于 4 级功能异常患者,则入院治疗并终止 CDK4/6i 治疗
	皮肤及皮下组织不良反应等	建议加强患者宣教,建议患者避免过度日晒,保持皮肤护理,使用温和的洗护用品。可使用局部润肤剂和局部类固醇药物治疗皮疹。必要时咨询皮肤科医师
	QT 间期延长	CDK4/6i 治疗期间,出现 QTcF >480 ms 应立即暂停用药,直至 QTcF 恢复至 480 ms 以下,降低 1 个剂量水平继续治疗;若出现 QTcF >500 ms 或相对于基线值的变化 >60 ms 且同时伴有以下任何征象之一,需永久终止治疗:(1)尖端扭转型; (2)不明原因晕厥; (3)严重心律失常; (4)多形性室性心动过速。如果患者在用药期间出现心电图特征(如频繁的室性早搏或短暂的非持续性室性心动过速)预示着尖端扭转型室性心动过速出现或已发生尖端扭转型室性心动过速,则应服用治疗 QT 间期延长的药物,如硫酸镁,并尽快住院监测
奥拉帕利	VTE	抗凝治疗为 VTE 治疗的基础。在诊断为 VTE 后,应请相关科室会诊并行药物治疗,无抗凝禁忌证的情况下应立即进行抗凝治疗,可用药物包括肠外抗凝剂,如普通肝素、低分子肝素、华法林以及口服 Xa 因子抑制剂(如利伐沙班)。肿瘤深静脉血栓形成患者应接受 3~6 个月以上的抗凝治疗,而合并肺栓塞的患者应接受 6~12 个月以上的治疗
	腹泻	轻中度腹泻可以通过补充水分、调整饮食和(或)止泻药物(如洛哌丁胺)干预。严重腹泻应服用止泻药物(含或不含益生菌)、静脉输液以及补充电解质。发生感染的患者需要抗生素治疗。经上述干预措施仍未得到控制的腹泻,可以考虑增加或改用另一种口服止泻药,如果腹泻时间过长,可能需要中断或减少奥拉帕利剂量
	中性粒细胞减少症	3 或 4 级中性粒细胞减少伴或不伴发热均可考虑使用短效 rhG-CSF,并暂停奥拉帕利治疗。rhG-CSF 给药直到中性粒细胞计数恢复至 ≥1.0×10 ⁹ /L 或达到相关要求值。伴发热者待发热消退后足够时间(如 48~72 h),方可继续奥拉帕利治疗。4 级发热性中性粒细胞减少症,应开始使用抗生素预防感染
	血小板减少症	建议关注患者口腔黏膜和消化道出血状况,避免因血小板过低引起致命性出血,并根据血小板减少程度进行相应治疗。常规治疗无效建议转至血液科治疗或多学科会诊;奥拉帕利首次发生 3 级血小板减少,应暂停给药最长 28 d,同时观察血细胞计数直到血小板恢复至 ≥75.0×10 ⁹ /L,恢复用药时维持原剂量或按规定减量
	贫血	≥3 级贫血,建议暂停奥拉帕利治疗,并考虑支持性疗法,如输血治疗,贫血恢复后再继续奥拉帕利治疗 Hb <60 g/L 或临床急需纠正缺氧状态时考虑输血治疗
AI/TAM	潮热	乳腺癌女性患者潮热应首选非药物治疗或生活方式调整,避免激素治疗。可根据女性的具体情况,选择相应的治疗方案,以缓解患者的潮热症状



续表3:

治疗药物	常见不良反应	管理原则
	肌肉骨骼症状	包括肩部活动范围受限、肌肉骨骼疼痛、上肢无力和麻木;推荐采用针灸缓解 AI 相关的肌肉骨骼关节疼痛症状;建议合理休息一段时间后再进行关节过度活动,如:有氧训练、力量训练、瑜伽等;适当减轻体重,增加运动等改善与 AI 和 TAM 相关的关节痛;推荐补充 Ω -3 脂肪酸改善 BMI ≥ 30 kg/m ² 的肥胖患者 AI 相关肌肉骨骼疼痛症状
	疲劳	一般先针对病因(如镇痛、抗感染及保护心肝肾功能),纠正不足(如水电解质、血糖、红细胞、白细胞、血小板及血氧),支持治疗中可考虑加用一些肾上腺皮质激素如地塞米松或孕激素如甲地孕酮、甲羟孕酮,也可佐以精神兴奋剂如哌甲酯
化疗	中性粒细胞减少症	乳腺癌化疗可能导致发热性中性粒细胞缺乏症,需正确评估患者发生中性粒细胞减少症的风险,基于患者风险因素考虑预防性使用 G-CSF,必要时使用 G-CSF 治疗与抗感染治疗
	乏力	非药物干预:运动疗法、营养管理、睡眠管理、物理疗法、明亮白光治疗、心理社会干预 药物干预:西医/中医药物治疗
	恶心呕吐	应基于抗肿瘤药物及方案的致吐风险等级,患者个体因素,既往化疗时止吐治疗情况选择预防性止吐方案,治疗药物包括 5-HT ₃ 受体拮抗剂、地塞米松、NK-1 受体拮抗剂
	脱发	推荐头皮冷却作为 CIA 的预防措施,能够降低脱发发生率,以及降低脱发等级。同时可以考虑局部用 2% 的米诺地尔作为缓解 CIA 的措施

注:HR+为激素受体阳性;HER-2-为人表皮生长因子受体2阴性;EBC为早期乳腺癌;CDK4/6i为细胞周期蛋白依赖性激酶4/6抑制剂;AI为芳香化酶抑制剂;TAM为他莫昔芬;VTE为静脉血栓栓塞;G-CSF为粒细胞集落刺激因子;ULN为正常上限值;rhG-CSF为重组人粒细胞集落刺激因子;BMI为体质指数;CIA为化疗诱导脱发

3. 特殊人群管理

(1)老年患者:用于老年人群时,瑞波西利、阿贝西利均无需调整剂量,建议在医师指导下使用。奥拉帕利同样无需调整起始剂量,但针对75岁及以上患者的临床数据有限。

(2)肾功能损伤患者:不同药物在肾功能损伤人群应用原则如下:①瑞波西利:轻度或中度肾损害患者无需调整剂量。对于重度肾损害患者,推荐的起始剂量为本品200 mg。尚未在重度肾损害乳腺癌患者中研究本品。②阿贝西利:轻度或中度肾功能损伤患者使用阿贝西利无需调整剂量。尚无在重度肾功能损伤、终末期肾脏疾病或接受透析的患者中阿贝西利的用药数据。重度肾功能损伤患者应慎用阿贝西利,并密切监测不良反应。③奥拉帕利:轻度肾功能损害的患者可使用奥拉帕利,且无需调整剂量;对于中度肾功能损害的患者,推荐剂量为200 mg,每日2次;尚无本品用于重度肾功能损害或终末期肾病患者安全性和药代动力学数据,不推荐使用。

(3)肝功能损伤患者:不同药物在肝功能损伤人群应用原则如下:①瑞波西利:轻度肝损害(Child-Pugh A级)患者无需调整剂量。本品在中度(Child-Pugh B级)和重度肝损害(Child-Pugh C级)患者中的暴露量可能增加,本品推荐起始剂量为400 mg 每日1次。②阿贝西利:轻度(Child-Pugh A级)或中度(Child-Pugh B级)肝功能损伤患者使用阿贝西利无需调整剂量。在重度(Child-Pugh C级)肝

功能损伤患者中,建议降低给药频率至每日1次。③奥拉帕利:轻度或中度肝功能损害(Child-Pugh 分级 A 或 B 级)患者无需调整剂量。尚无本品用于重度肝功能损害(Child-Pugh C 级)患者的安全性和药代动力学数据,不推荐使用本品^[65-66]。

4. 健康相关生活质量对依从性的影响

乳腺癌患者的健康相关生活质量与用药依从性密切相关。WHO将个人对生活的感知和满意度以及对其功能健康水平的总体评价定义为生活质量。中国HR+/HER-2- EBC患者具有发病年龄更低的特征,既往研究发现对于更年轻的乳腺癌患者,情绪和身体健康与生存期呈正相关,但疾病本身可能显著影响其生活质量,尤其在身体疼痛、社会功能和心理健康等方面。针对这部分患者的特殊临床需求,亟需制定兼顾疗效与生活质量的优化治疗方案^[66]。

应鼓励患者保持健康的生活方式,包括定期锻炼、避免超重和尽量减少酒精摄入。同时关注患者的心理需求,包括与工作、家庭和性健康相关的问题。可以结合患者报告结局,对患者生活质量进行综合评估,为医师的诊断治疗提供更加全面的参考。在用药选择上可以优选患者生活质量得以维持和改善的药品。临床专家针对化疗和内分泌药物的经验较为丰富,而对于不同CDK4/6i而言,患者在生活质量上的表现也存在差异。瑞波西利可维持患者身体功能,在全球健康状态上随时间推移对患者无显著影响,获得ESMO-MCBS的A级评分^[67]。

最后,加强患者教育与医患沟通也至关重要,

通过可视化工具(图文手册、短视频等)让患者意识到潜在的复发风险及继续治疗的必要性,强调坚持治疗可降低远期复发及转移风险。如有条件,可考虑对用药患者提供可视化用药方案、建立用药提醒系统(如手机 App),以减少患者漏服率;同时为患者提供不良反应管理建议,帮助患者选择合适的用药策略,提高用药依从性,从而降低复发风险。

乳腺癌患者的全程随访和长期管理依赖于肿瘤科、心内科、精神科、康复科等多学科团队诊疗模式的紧密协作。术前可指导合理治疗策略的选择(如新辅助治疗的决策)以及手术方式的确定;术中需依据临床分期、患者身体状况等因素个性化选择手术方案;术后则重点在于综合分子分型(如 ER/PR/HER-2 状态、Ki-67 指数)、新辅助治疗效果、患者年龄(尤其 ≥ 70 岁)、肿瘤大小、淋巴结转移情况、基因检测结果、耐受性及特殊病理类型等多重因素,参照相关指南优化辅助治疗方案(包括化疗、内分泌治疗及靶向治疗)^[68]。

积极推进多学科诊疗模式可进一步优化诊疗模式,提升肿瘤诊疗水平,帮助患者制定个体化随

访和管理计划,从而提高 HR+/HER-2- EBC 患者的依从性,实现 HR+/HER-2-早期患者“治愈疾病”与“改善生活质量”的双重目标。

四、总结

循证医学的发展促进了临床医师对于 HR+/HER-2- EBC 复发风险的认知,同时也推动着复发风险界定的持续优化。国内外指南(如 NCCN 2024、CACA-CBCS 2025、CSCO-BC 2025)根据最新循证证据结合基因特征和临床病理指标重新界定复发风险人群,将 N0 伴高危因素($\geq T3$ 、G3 或 T2 且 G2 伴 Ki-67 $\geq 20\%$ /多基因检测高危)及更广泛的 N+ 人群界定为中高复发风险患者,优化辅助强化治疗策略,降低患者复发风险。另外在中国 EBC 患者的临床管理中,需特别关注其发病年龄较轻、社会及家庭角色复杂的特点。因此,治疗策略应在强化疗效的同时,兼顾生活质量的维护——通过优化药物选择以减少治疗相关不良反应、整合多学科协作管理、实施个体化随访,并借助动态风险评估工具平衡治疗强度与患者耐受性。最终,在降低复发风险与保障生存质量的双重目标下,推动患者迈向全面治愈。

附录 1

表 1 乳腺癌的 pTNM 分期

T 分期 ^a	临床/病理情况 ^a	N 分期 ^a	临床情况 ^a	病理情况 ^a	M 分期	临床/病理情况 ^b
T 分期	临床/病理	N 分期	临床	病理	M 分期	临床/病理
T0	无肿瘤	N0	无区域转移	无区域转移	M0	无远处转移
Tis	原位癌	-	-	-	-	-
T1	T1mic: ≤ 1 mm T1a: $> 1 \sim \leq 5$ mm T1b: $> 5 \sim \leq 10$ mm T1c: $> 10 \sim \leq 20$ mm	N1	同侧腋窝淋巴结转移,可活动	N1mic: 转移灶 0.2~2 mm N1: 1~3 枚腋窝淋巴结转移和/或内乳前哨淋巴结镜下转移	M1	有远处转移
T2	$> 20 \sim \leq 50$ mm	N2	同侧淋巴结融合固定或仅内乳淋巴结转移	4~9 枚淋巴结转移,或仅内乳淋巴结转移	-	-
T3	> 50 mm	N3	N3a: 同侧锁骨下淋巴结转移 N3b: 同侧内乳及腋窝淋巴结转移 N3c: 同侧锁骨上淋巴结转移	N3a: 腋窝淋巴结转移 ≥ 10 枚,或锁骨下转移 N3b: 腋窝 ≥ 1 枚淋巴结转移,同时影像学提示内乳淋巴结转移; 或腋窝 4~9 枚淋巴结转移,同时内乳前哨淋巴结镜下转移 N3c: 同侧锁骨上淋巴结转移	-	-
T4	T4a: 侵犯胸壁 T4b: 没有达到炎性乳腺癌诊断标准的皮肤溃疡和(或)卫星结节和(或)水肿(包括橘皮样变) T4c: T4a+T4b T4d: 炎性乳腺癌	-	-	-	-	-

注:“T 临床分期及病理分期多数情况下是一致的,但 Tis 仅适用于病理分期; pN 分期中淋巴结转移灶 ≤ 0.2 mm 为孤立肿瘤细胞,淋巴结转移灶 0.2~2 mm 为微转移; “M 分期: M1 定义为临床或影像学能发现的转移灶,或经组织学证实 > 2.0 mm 的病灶。无任何转移性临床症状或体征,无远处转移的临床或影像学证据,但通过分子检测或显微镜检,在循环血液、骨髓或其他非区域淋巴结组织中发现肿瘤细胞或 ≤ 0.2 mm 的微小转移灶,定义为 cM0(i+); - 为无数据

表 2 AJCC 解剖分期

AJCC 解剖分期		T 分期和 N 分期	M 分期
I 期	I A 期	T1N0	M0
	I B 期	T0N1mi	M0
		T1N1mi	M0
II 期	II A 期	T0N1	M0
		T1N1	M0
		T2N0	M0
	II B 期	T2N1	M0
		T3N0	M0
		T0N2	M0
III 期	III A 期	T1N2	M0
		T2N2	M0
		T3N1	M0
	III B 期	T3N2	M0
		T4N0	M0
		T4N1	M0
	III C 期	T4N2	M0
		T 任意 N3	M0
		T 任意 N 任意	M1
IV 期	-		

注:AJCC 为美国癌症联合委员会;-为无数据

附录 2

表 1 乳腺癌基于 IHC 的分子分型

分子分型	ER	PR ^a	HER-2	Ki-67 ^c
Luminal-A 样	阳性	高表达	阴性	低表达
Luminal-B 样	阳性	低表达	阴性	高表达
	阳性	任何	阳性	任何
	阴性	阴性	阳性	任何
三阴性乳腺癌	阴性	阴性	阴性	任何

注:IHC 为免疫组织化学;ER 为雌激素受体,PR 为孕激素受体;HER-2 为人表皮生长因子受体 2;^aER、PR 表达及 Ki-67 增殖指数的判定值建议采用报告阳性细胞的百分比;^b可考虑将 20% 作为 PR 表达高低的判定界值;^cKi-67 判定值在不同病理实验中心可能不同,可采用 20%~30% 或各检测实验室的中位值作为判断 Ki-67 高低的界值

附录 3

表 1 乳腺浸润性癌组织学分级

形态学特征	评分(分)
腺管结构	
占肿瘤成分多数(>75%)	1
中等数量(10%~75%)	2
少或无(<10%)	3
细胞核的多形性	
细胞核小,形态规则一致	1
细胞核中等大小,不规则,大小不一	2
细胞核大,形态多样	3
核分裂计数	
取决于镜下视野范围	1~3

注:总分为 3~5 分,组织学分级为 I 级;6~7 分,组织学分级为 II 级;8~9 分,组织学分级为 III 级



附录 4

表 1 Adjuvant!Online*评估量表

ER 状态	HER-2 状态	组织分化	淋巴结状态	肿瘤大小(cm)	MINDACT 的临床风险
ER+	HER-2-	分化良好(G1)	阴性	≤3	低危
				3.1~5	高危
			1~3 枚阳性	≤2	低危
				2.1~5	高危
		分化中等(G2)	阴性	≤2	低危
				2.1~5	高危
			1~3 枚阳性	任何大小	高危
				任何大小	高危
		分化差/不分化(G3)	阴性	≤1	低危
				1.1~5	高危
			1~3 枚阳性	任何大小	高危
				任何大小	高危

注:ER 为雌激素受体, HER-2 为人表皮生长因子受体 2; 此处仅收录 ER 阳性 HER-2 阴性部分的判断

附录 5

表 1 国内外指南共识关于高复发风险界定演进历程

指南	关键时间节点
美国国立综合癌症网络	2022 版化疗策略多基因检测评分临界值由 31 变为 26; 首次将符合 monarchE 研究入组标准纳入风险分层考量, 较高复发风险标准进一步拓宽: 任意淋巴结阳性状态或 N0 伴下列因素之一: T3、T2 同时; G3 或 G2 伴进一步拓宽: G3 或 T3 或多基因检测高危的 N1 患者
圣加伦国际乳腺癌共识	2005 版/2007 版首次确定并完善高中低三层; 新增复发因素 ER/PR 表达
中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范	2007 版(首次发布)中高危标准: 中危: N0 同时以下 5 条至少具备 1 条: T2; G2~3; 有瘤周脉管肿瘤侵犯; HER-2 基因过度表达或扩增; 年龄 <35 岁; 或 N1 同时未见 HER-2 过度表达和扩增; 高危: N1 同时 HER-2 过度表达或扩增; N2+
2024 版首次将符合 NATALEE 研究入组标准纳入风险分层考量, 较高复发风险标准进一步拓宽: 任意淋巴结阳性状态或 N0 伴下列因素之一: T3、T2 同时; G3 或 G2 伴进一步拓宽: G3 或 T3 或多基因检测高危的患者	2024 版首次将符合 NATALEE 研究入组标准纳入风险分层考量, 较高复发风险标准进一步拓宽: 任意淋巴结阳性状态或 N0 伴下列因素之一: T3、T2 同时; G3 或 G2 伴进一步拓宽: G3 或 T3 或多基因检测高危的患者
2009 版/2011 版/2013 版新增复发因素 Ki-67 和多基因检测; 首次出现四分型: luminal A、luminal B、HER-2+、TNBC	2009 版/2011 版/2013 版新增复发因素 Ki-67 和多基因检测; 首次出现四分型: luminal A、luminal B、HER-2+、TNBC
2015 版/2017 版结合肿瘤大小、淋巴结状态、ER/PR 水平、Ki-67 水平等病理因素, 较高复发风险标准进一步拓宽: pN0~1 伴高复发风险因素的患者需强化治疗	2015 版/2017 版结合肿瘤大小、淋巴结状态、ER/PR 水平、Ki-67 水平等病理因素, 较高复发风险标准进一步拓宽: pN0~1 伴高复发风险因素的患者需强化治疗
2019 版首次按 AJCC 解剖学分期, 并结合肿瘤大小和淋巴结状态对患者进行分层以指导治疗决策	2019 版首次按 AJCC 解剖学分期, 并结合肿瘤大小和淋巴结状态对患者进行分层以指导治疗决策
2023 版根据 monarchE 研究与 OlympiA 研究, 新增需要 CDK4/6i 和奥拉帕利治疗的患者特征: 对于 N2 或 N1 同时 T3 和/或 G3 的 II/III 期患者可考虑阿贝西利两年治疗; 对于在辅助治疗阶段存在 ≥4 枚淋巴结阳性或非-pCR, 且 CPS+ EG 评分 ≥3 的患者, 可使用奥拉帕利治疗	2023 版根据 monarchE 研究与 OlympiA 研究, 新增需要 CDK4/6i 和奥拉帕利治疗的患者特征: 对于 N2 或 N1 同时 T3 和/或 G3 的 II/III 期患者可考虑阿贝西利两年治疗; 对于在辅助治疗阶段存在 ≥4 枚淋巴结阳性或非-pCR, 且 CPS+ EG 评分 ≥3 的患者, 可使用奥拉帕利治疗
2025 版首次将 NATALEE 研究入组标准纳入风险分层考量	2025 版首次将 NATALEE 研究入组标准纳入风险分层考量



续附录 5 表 1:

指南	关键时间节点
中国临床肿瘤学会乳腺癌	2017 版(首次发布)中 高复发风险标准:G2-G3、N1、T2+或有辅助化疗指征,但不愿意接受化疗的年轻患者;N2+或G3;其他需要进行辅助化疗的危险因素
	2018 版新增复发因素 Ki-67; 中高复发风险标准变化: (1)高复发风险:取消 G3 限定条件;(2)中复发风险:低危人群需同时满足 Ki-67 低表达
	2022 版首次将 monarchE 研究入组标准纳入风险分层考量
	2025 版首次将患者的危险因素分层按照明确的高、中、低风险进行调整;将符合 NATALEE 研究入组标准纳入风险分层考量,中高复发风险标准进一步拓宽:N+患者、T3-4N0、T2N0 且伴临床危险因素或伴基因高风险的患者,II 级推荐新增 AI+瑞波西利治疗

注:ER为雌激素受体,PR为孕激素受体;HER-2为人表皮生长因子受体2;TNBC为三阴性乳腺癌;AJCC为美国癌症联合委员会;CDK4/6为细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂;non-pCR 为非病理学完全缓解;CPS 为联合阳性评分;EG 为雌激素受体状态和组织学分级;AI 为芳香化酶抑制剂

附录 6

表 1 HR+/HER2- EBC 患者术后辅助化疗决策表

淋巴结状态	HR+/HER2-	推荐治疗
≥N2	均推荐化疗	EC-T(wP)剂量密集方案
N1	且满足以下危险因素之一:G3、T3,多基因检测高风险的患者均推荐化疗	TC 6 个周期 EC-T(wP)
	除非 T1~2 且接受 21 基因或 70 基因检测时,如下结果才考虑豁免化疗:(1)21 基因:RS≤11 分的患者;或绝经后 RS 评分<26 分 ^a ;(2)70 基因:临床高风险 ^b ,70 基因低风险且年龄>50 岁的患者	豁免化疗
N0 ^c	T3 及以上推荐化疗; T1b~T2 考虑多基因检测工具,目前指导辅助化疗的主要是 21 基因或 70 基因检测:(1)21 基因:年龄>50 岁且 RS>25 分推荐化疗;(2)21 基因:年龄≤50 岁且 RS≥16 分推荐化疗;(3)70 基因:临床高风险 ^b 且 70 基因高风险推荐化疗;(4)70 基因:临床高风险 ^b 且年龄≤50 岁且 70 基因低风险考虑化疗; T1b~T2:未接受基因检测,具有如下特征之一的可考虑化疗:ER 低表达,组织学 3 级,LVI 阳性,年龄≤35 岁,高 Ki-67 增殖指数 ^d T1a:原则上豁免化疗,除非同时伴有多个风险因素时个体化综合考虑	TC
N0	不伴危险因素	豁免化疗

注:HR+为激素受体阳性;HER-2为人表皮生长因子受体2阴性;EBC为早期乳腺癌;RS为复发评分;LVI为淋巴血管侵犯;EC-T(wP)为表柔比星、环磷酰胺序贯多西他赛(每周紫杉醇);TC为多西他赛、环磷酰胺;^a目前主要参照 WSG-PLAN-B 试验的数据,虽然 RXPONDER 试验中期分析证实 pN1 且 RS<25 分的绝经后患者可能可以豁免化疗,该研究结果尚待最终确认;^b基于 Adjuvant! Online 简化版评估;^c一般情况下,病理淋巴结孤立肿瘤细胞处理同 pN0,pN1 mic 处理同 pN1;^d专家组认为,目前尚无法通过单一 Ki-67 指标即可判定是否需要化疗,但 Ki-67 越高,化疗的指示性就越强

附录 7

表 1 乳腺癌患者随诊随访项目评估指标

随诊随访项目	结果评估标准	供参考的时间和频率
临床体检	包括乳腺、胸壁、淋巴结和初始有症状的部位区域;若乳腺新发肿块、胸壁出现皮疹或结节、新发淋巴结肿大,则应进行组织病理学活检;其他部位新出现症状或有新发病灶,则给予相应检查	最初 2 年每 3~6 个月 1 次,其后 3 年每 6 个月 1 次,5 年后每年 1 次
乳腺超声 ^a	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;1 级:阴性。超声影像未见异常,如无肿块、无结构扭曲、无皮肤增厚及无微小钙化等;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每 6~12 个月随诊;3 级:可能良性病灶。其恶性危险性应该<2%。建议短期复查(3~6 个月)及加做其他检查;4 级:可疑的恶性病灶。超声声像图表现为不完全符合良性病变或有恶性特征均归于该类,此类病灶的恶性可能性为 2%~95%。一旦评为 4 级即建议进行组织病理学检查;5 级:高度可能恶性。超声声像图恶性特征明显的病灶归于此类,其恶性可能性≥95%。应积极采取适当的诊断及处理措施	每 6 个月 1 次



续附录 7 表 1:

随诊随访项目	结果评估标准	供参考的时间和频率
乳腺 X 线*	0 级:需要结合其他影像学检查,进一步评估或与既往结果比较;1 级:阴性无异常发现。双侧乳腺对称,无肿块、结构扭曲或可疑钙化;2 级:良性所见,无恶性征象。3 级:良性可能大,恶性率一般<2%,建议随诊 6~12 个月或≥2 年,对可能是良性的病变但在随诊随访过程中出现增大者,建议活检;4 级:可疑异常,建议活检。此类病变无特征性乳腺癌形态学改变,但有恶性可能性,分为 4A、4B、4C 亚级。良性病理结果后,应定期随诊。对影像学提示 4C 级、病理穿刺为良性结果者,应对病理结果需进一步评价,以明确诊断;5 级:高度怀疑恶性。这一类病变有高度的恶性可能,检出恶性的可能性≥95%,建议活检及临床采取适当措施	每年 1 次
胸片或胸部 CT	排查有无肺转移、淋巴结转移、胸腔积液、胸膜增厚、心包积液、胸壁肿块等转移征象	每年 1 次
腹部超声	排查有无肝脏占位、腹腔淋巴结肿大、腹水等转移征象	每 6 个月 1 次,3 年后每年 1 次
骨扫描	骨转移可见局部骨骼组织代谢异常	存在腋窝淋巴结转移>4 等高危因素的患者,行基线骨扫描检查,必要时全身骨扫描每 1~2 年 1 次
心电图	参考各医院科室正常值范围	每 6 个月 1 次,3 年后每年 1 次
超声心动图	参考各医院科室正常值范围	每 6 个月 1 次,3 年后每年 1 次
血常规	参考各医院检验科正常值范围	每 6 个月 1 次,3 年后每年 1 次
血生化	参考各医院检验科正常值范围	每 6 个月 1 次,3 年后每年 1 次
乳腺癌标志物	如 CEA、CA125、CA153 等,参考各医院检验科正常范围	每 6 个月 1 次,3 年后每年 1 次
心肌标志物	参考各医院科室正常值范围	每 6 个月 1 次,3 年后每年 1 次
妇科检查	子宫+双侧附件(应用他莫昔芬者需检查有无子宫内膜增厚,排查子宫内膜癌)	应用他莫昔芬的患者每年 1 次

注:CEA 为癌胚抗原;CA 为糖类抗原;*采用乳腺影像报告和数据系统分级

附录 8

表 1 乳腺癌患者加强随诊随访项目评估指标及相应处理

复查指标	相应处理
乳腺新发肿块	乳腺 X 线和超声(±MRI),必要时病理学活检
胸壁新出现皮疹或结节	病理学活检
新发淋巴结肿大	病理学活检
新发持续骨痛	骨扫描及可疑部位的 X 线平片或 CT
新发持续咳嗽或呼吸困难	胸部 CT 检查
新发肝脏肿大或右上腹疼痛	肝脏超声和(或)CT 检查(或)MRI
新发癫痫	脑 CT 或 MRI
背部疼痛伴四肢无力、感觉改变、反应改变、或肠道(膀胱)控制力丧失	脊柱 MRI
新发持续性头痛或新发神经功能缺损	脑 CT 或 MRI

专家组组长 徐兵河(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药物临床试验研究中心)

专家组副组长 张瑾(天津医科大学肿瘤医院乳腺肿瘤科)、马飞(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内科)

专家组成员(按姓氏汉语拼音字母排序) 曹旭晨(天津医科大学肿瘤医院乳腺肿瘤科)、陈益定(浙江大学医学院附属第二医院乳腺外科)、樊英(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内科)、范照青(北京大学肿瘤医院乳腺预防治疗中心)、范志民(吉林大学第一医院乳腺外科)、傅佩芬(浙江大学医学院附属第一医院乳腺外科)、耿翠芝(河北医科大学第四医院乳腺中心)、郭宝良(哈尔滨医科大学附属第二医院乳腺外科)、郭晓静(天津医科大学肿瘤医院乳腺病理科)、

黄建(浙江大学医学院附属第二医院肿瘤外科)、黄元夕(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院乳腺外科)、江一舟(复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科)、金锋(中国医科大学附属第一医院乳腺科)、李惠平(北京大学肿瘤医院乳腺肿瘤内科)、李曼(大连医科大学附属第二医院肿瘤内科)、李南林(空军军医大学西京医院)、李俏(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内科)、李志高(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院乳腺外科)、厉红元(重庆医科大学附属第一医院乳腺甲状腺外科)、刘红(天津医科大学肿瘤医院乳腺肿瘤科)、刘健(福建省肿瘤医院乳腺肿瘤内科)、刘强(中山大学孙逸仙纪念医院乳腺外科)、刘蜀(贵州医科大学附属医院乳腺疾病中心)、刘通(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院乳腺外科)、刘运江(河北医科大学第四医院乳腺中心)、刘真真(郑州大学附属肿瘤医院 河南省肿瘤医院乳腺科)、柳光宇(复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科)、罗婷(四川大学华西医院乳腺疾



病中心)、马飞(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内科)、欧阳取长(湖南省肿瘤医院乳腺内科)、潘跃银(中国科学技术大学附属第一医院肿瘤化疗科)、史业辉(天津医科大学肿瘤医院乳腺肿瘤内科)、宋传贵(福建省肿瘤医院乳腺外科)、孙刚(新疆维吾尔自治区人民医院乳腺头颈外科)、佟仲生(天津医科大学肿瘤医院乳腺肿瘤内科)、王海波(青岛大学附属医院乳腺腺病诊疗中心)、王佳玉(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内科)、王靖(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乳腺外科)、王坤(广东省人民医院乳腺肿瘤科)、王殊(北京大学人民医院乳腺中心)、王淑莲(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)、王树森(中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科)、王涛(解放军总医院第五医学中心肿瘤医学部肿瘤内科)、王廷(空军军医大学西京医院甲乳血管外科)、王翔(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乳腺外科)、王晓霖(浙江省肿瘤医院肿瘤内科)、王昕(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乳腺外科)、王永胜(山东第一医科大学附属肿瘤医院乳腺外科)、王玉(山西省肿瘤医院乳腺放疗科)、吴新红(湖北省肿瘤医院乳腺中心)、徐兵河(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药物临床试验研究中心)、徐莹莹(中国医科大学附属第一医院乳腺外科)、杨红健(浙江省肿瘤医院乳腺外科)、杨谨(西安交通大学附属第一医院肿瘤内科)、杨碎胜(甘肃省肿瘤医院乳腺外科)、杨文涛(复旦大学附属肿瘤医院病理科)、姚峰(武汉大学人民医院乳腺甲状腺中心)、姚静(华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心乳腺肿瘤科)、叶松青(福州大学附属省立医院乳腺外科)、殷咏梅(南京医科大学第一附属医院 江苏省人民医院肿瘤科)、尹健(天津医科大学肿瘤医院乳房再造科)、应建明(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病理科)、於海军(武汉大学中南医院乳腺与泌尿肿瘤科)、余科达(复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科)、袁芑(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内科)、曾晓华(重庆大学附属肿瘤医院乳腺肿瘤中心)、张国君(云南省肿瘤医院)、张建国(哈尔滨医科大学附属第二医院乳腺外科)、张剑(复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、张瑾(天津医科大学肿瘤医院乳腺肿瘤科)、张强(辽宁省肿瘤医院肿瘤外科)、张清媛(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、赵兵(新疆医科大学附属肿瘤医院乳腺内科)

执笔人 王佳玉(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内科)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.
- [2] 张希, 杨雷, 刘硕, 等. 2022 年全球恶性肿瘤统计报告解读[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(7): 710-721. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20240416-00152.
- [3] National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer stat facts: female breast cancer subtypes[EB/OL]. (2024-10-22) [2025-6-22]. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>.
- [4] Zeng HM, Ran XH, An L, et al. Disparities in stage at diagnosis for five common cancers in China: a multicentre, hospital-based, observational study[J]. Lancet Public Health, 2021, 6(12): e877-e887. DOI: 10.1016/S2468-2667(21)00157-2.
- [5] Curigliano G, Ciruelos E, Kalinsky K, et al. Short-term risk of recurrence in patients (pts) with HR+/HER2- early breast cancer (EBC) treated with endocrine therapy (ET) in randomized clinical trials (RCTs): a meta-analysis[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(Suppl 16): 541. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.541.
- [6] Li Q, Jiang MX, Liu JX, et al. Abstract P3-12-09: Evaluation of the early risk of recurrence in HR+/HER2- early breast cancer patients-a retrospective study based on the Chinese national cancer database[J]. Clin Cancer Res, 2025, 31(Suppl 12): P3-12-09. DOI: 10.1158/1557-3265.SABCS24-P3-12-09.
- [7] Sheffield KM, Peachey JR, Method M, et al. A real-world US study of recurrence risks using combined clinicopathological features in HR-positive, HER2-negative early breast cancer[J]. Future Oncol, 2022, 18(21): 2667-2682. DOI: 10.2217/fon-2022-0310.
- [8] Murali B, Durbin L, Vijaykumar S, et al. Treatment of HR+/HER2- breast cancer in urban mainland China: results from the CancerMPact Survey 2019[J]. Breast Cancer Res Treat, 2022, 195(3): 441-451. DOI: 10.1007/s10549-022-06709-x.
- [9] O'Shaughnessy J, Yardley D, Hart L, et al. Abstract P3-03-12: Risk of recurrence with adjuvant endocrine therapy in real world patients with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor-negative early breast cancer: a US database analysis[J]. Cancer Res, 2023, 83(Suppl 5): P3-03-12. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS22-P3-03-12.
- [10] Marques M, Gambaro K, Basik M, et al. Evaluation of recurrence rate in Canadian patients with stage II/III HR+/HER2- early breast cancer in the real-world setting [J]. J Clin Oncol, 2024, 42(Suppl 16): e23303. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e23303.
- [11] Harbeck N, Rastogi P, O'Shaughnessy J, et al. LBA17 Adjuvant abemaciclib plus endocrine therapy for HR+, HER2-, high-risk early breast cancer: results from a preplanned monarchE overall survival interim analysis, including 5-year efficacy outcomes[J]. Ann Oncol, 2023, 34(Suppl 2): S1256. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.007.
- [12] Yardley DA, Untch M, Carlos H, et al. Baseline (BL) characteristics and efficacy endpoints for patients (pts) with node-negative (N0) HR+/HER2- early breast cancer (EBC): NATALEE trial[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(Suppl 16): 512. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.512.
- [13] Garber J, Cameron D, Campbell C, et al. Abstract GS1-09: OlympiA: a phase 3, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (neo)adjuvant chemotherapy in patients w/germline BRCA1 & BRCA2 pathogenic variants & highrisk HER2-negative primary breast cancer [J]. Clin Cancer Res, 2025, 31(Suppl 12): GS1-09. DOI: 10.1158/



- 1557-3265.SABCS24-GS1-09.
- [14] Li Q, Jiang MX, Liu JX, et al. Clinicopathologic features, adjuvant treatment patterns and clinical outcomes of HR+/HER2- early breast cancer in China[J]. *The Breast*, 2025, 80S:104101. DOI:10.1016/j.breast.2025.104101.
 - [15] Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-Year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(19): 1836-1846. DOI:10.1056/NEJMoa1701830.
 - [16] Mejri N, Boussen H, Labidi S, et al. Relapse profile of early breast cancer according to immunohistochemical subtypes: guidance for patient's follow up? [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2015, 7(3):144-152. DOI:10.1177/1758834015576141.
 - [17] Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005 [J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(10):1569-1583. DOI:10.1093/annonc/mdi326.
 - [18] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology-breast cancer(2018 Version 1)[EB/OL]. [2025-06-22]. <http://www.nccn.org>.
 - [19] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology-breast cancer(2022 Version 4)[EB/OL]. [2025-06-22]. <http://www.nccn.org>.
 - [20] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology-breast cancer(2024 Version 5)[EB/OL]. [2025-06-22]. <http://www.nccn.org>.
 - [21] 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(2007 版) [J]. *中国癌症杂志*, 2007, 17(5): 410-428. DOI:10.3969/j.issn.1007-3639.2007.05.016.
 - [22] 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(2021 年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(10):954-1040. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.10.013.
 - [23] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中华医学会肿瘤学分会乳腺肿瘤学组. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2022 年精要版) [EB/OL]. (2022-11-11) [2025-06-22]. http://www.360doc.com/content/22/1111/08/53066969_1055443034.shtml.
 - [24] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中华医学会肿瘤学分会乳腺肿瘤学组. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2025 年版精要本) [EB/OL]. (2024-12-22) [2025-06-22]. <https://maxbook118.com/html/2025/0113/8010070143007020.shtml>.
 - [25] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织编写. 中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南(2017. V1)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
 - [26] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织编写. 中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南(2018. V1)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
 - [27] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织编写. 中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南(2022)[EB/OL]. 北京: 人民卫生出版社, 2022.
 - [28] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织编写. 中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南(2025)[EB/OL]. 北京: 人民卫生出版社, 2025.
 - [29] Fan Y, Ji DY, Jiang MX, et al. Adjuvant treatment strategy evolution and risk stratification for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2 negative early breast cancer in China[J]. *Oncologist*, 2024, 29(9): e1104-e1112. DOI:10.1093/oncolo/oyae095.
 - [30] Jhaveri K, Pegram M, Neven P, et al. 292P Real-world evidence on risk of recurrence (ROR) in patients (pts) with node-negative (N0) and node-positive HR+/HER2- early breast cancer (EBC) from US electronic health records (EHR) [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(Suppl 2): S337-338. DOI:10.1016/j.annonc.2024.08.233.
 - [31] Li Q, Liu JX, Jiang MX, et al. Real-world evidence on recurrence risk from clinicopathologic features in HR+/HER2- early breast cancer patients using Chinese electronic health records[J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(Suppl 16): e13085. DOI:10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.e13085.
 - [32] Sheffield KM, Peachey JR, Method M, et al. A real-world US study of recurrence risks using combined clinicopathological features in HR-positive, HER2-negative early breast cancer[J]. *Future Oncol*, 2022, 18(21): 2667-2682. DOI: 10.2217/fon-2022-0310.
 - [33] Kalinsky K, Barlow WE, Meric-Bernstam F, et al. Abstract GS3-00: First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy (CT) in patients (pts) with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) < 25: SWOG S1007 (RxPonder)[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(Suppl 4): GS3-00. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS20-GS3-00.
 - [34] Razavi P, Ahmed M, Roush A, et al. Real-world (RW) risk of recurrence among patients (pts) diagnosed with stage II - III HR+/HER2- early breast cancer (EBC) treated with endocrine therapy (ET) in the US[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(Suppl 16): e12533. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e12533.
 - [35] Severen RV, Wildiers H, Floris G, et al. Abstract P3-08-09: Clinicopathological feature based risk of recurrence in pT2N0 HR-positive and HER2-negative early breast cancer as included in NATALEE-trial: a retrospective, real-world, monocentric study[J]. *Clin Cancer Res*, 2025, 31(Suppl 12): P3-08-09. DOI: 10.1158/1557-3265.SABCS24-P3-08-09.
 - [36] Sparano J, Gray RJ, Makower D, et al. Abstract GS1-05: Trial assigning individualized options for treatment (TAILORx): an update including 12-year event rates[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(Suppl 5): GS1-05. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS22-GS1-05.
 - [37] Fasching PA, Gass P, Häberle L, et al. Prognostic effect of Ki-67 in common clinical subgroups of patients with HER2-negative, hormone receptor-positive early breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 175(3):617-625. DOI:10.1007/s10549-019-05198-9.
 - [38] Fasching PA, Hack CC, Nabieva N, et al. Prognostic impact of selection criteria of current adjuvant endocrine therapy trials NATALEE and monarchE in postmenopausal HRpos/HER2neg breast cancer patients treated with upfront letrozole[J]. *Eur J Cancer*, 2024, 209: 114239. DOI: 10.1016/j.ejca.2024.114239.
 - [39] Agostinetto E, Giordano L, Torrisi R, et al. Biological characteristics and long-term outcomes in Node-negative breast cancer[J]. *Clin Breast Cancer*, 2020, 20(4):e481-e489. DOI:10.1016/j.clbc.2020.02.011.
 - [40] Loi S, Johnston SRD, Arteaga CL, et al. Prognostic utility of ctDNA detection in the monarchE trial of adjuvant abemaciclib plus endocrine therapy (ET) in HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer (EBC) [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42:LBA507. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.



- 17_suppl.LBA507.
- [41] Turner NC, Marmé F, Kim SB, et al. Detection of circulating tumor DNA following neoadjuvant chemotherapy and surgery to anticipate early relapse in ER positive and HER2 negative breast cancer: analysis from the PENELOPE-B trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(Suppl 16):502. DOI:10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.502.
 - [42] Pan RX, Shi HT, Shen YQ, et al. Abstract P1-11-13: development and validation of a deep learning model for HR+/HER2- early-stage breast cancer recurrence prediction (HERPAI) using conventional clinical and pathological data: a real-world study in Chinese population[J]. *Clin Cancer Res*, 2025, 31 (Suppl 12):P1-11-13. DOI:10.1158/1557-3265.SABCS24-P1-11-13.
 - [43] Fasching PA, et al. Prognostic variables for risk of recurrence in patients (pts) with HR+/HER2- early breast cancer (EBC) using data from the NATALEE trial: a machine learning (ML) model-based analysis[EB/OL]. [2025-06-22]. [https://www.thebreastonline.com/article/S0960-9776\(25\)00062-1/pdf](https://www.thebreastonline.com/article/S0960-9776(25)00062-1/pdf).
 - [44] Sparano JA, Lustberg MB, de Nonneville A, et al. Factors associated with distant recurrence (DR) risk in patients (pts) with HR+/HER2- early breast cancer (EBC): a machine learning (ML) model-based analysis using real-world (RW) data[EB/OL]. [2025-06-22]. [https://www.thebreastonline.com/article/S0960-9776\(25\)00264-4/pdf](https://www.thebreastonline.com/article/S0960-9776(25)00264-4/pdf).
 - [45] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials[J]. *Lancet*, 2015, 386(10001): 1341-1352. DOI:10.1016/S0140-6736(15)61074-1.
 - [46] Cuzick J, Sestak I, Baum M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(12): 1135-1141. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70257-6.
 - [47] Xu BH, Li HP, Jiang ZF, et al. Adjuvant tamoxifen switched to exemestane treatment in postmenopausal women with estrogen receptor-positive early breast cancer: a pragmatic, multicenter, and prospective clinical trial in China[J]. *Chin J Cancer Res*, 2022, 34(6): 592-600. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2022.06.07.
 - [48] Pagani O, Walley BA, Fleming GF, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer: long-term follow-up of the combined TEXT and SOFT trials[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(7): 1376-1382. DOI:10.1200/JCO.22.01064.
 - [49] Francis PA, Fleming GF, Pagani O, et al. 15-year outcomes for women with premenopausal hormone receptor-positive early breast cancer (BC) in the SOFT and TEXT trials assessing benefits from adjuvant exemestane (E) + ovarian function suppression (OFS) or tamoxifen (T)+OFS [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2025, 43(Suppl 16):505. DOI:10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.505.
 - [50] Papakonstantinou A, Villacampa G, Navarro V, et al. Adjuvant endocrine treatment strategies for non-metastatic breast cancer: a network meta-analysis[J]. *EclinicalMedicine*, 2025, 81:103116. DOI:10.1016/j.eclinm.2025.103116.
 - [51] Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial [J]. *Lancet*, 2013, 381(9869):805-816. DOI:10.1016/S0140-6736(12)61963-1.
 - [52] Gray RG, Rea D, Handley K, et al. aTTom: long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(Suppl 18): 5. DOI: 10.1200/jco.2013.31.18_suppl.5.
 - [53] Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(3):209-219. DOI:10.1056/NEJMoa1604700.
 - [54] Mamounas EP, Bandos H, Lembersky BC, et al. Use of letrozole after aromatase inhibitor-based therapy in postmenopausal breast cancer (NRG Oncology/NSABP B-42): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1): 88-99. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30621-1.
 - [55] Iwase T, Saji S, Iijima K, et al. Postoperative adjuvant anastrozole for 10 or 5 years in patients with hormone receptor-positive breast cancer: AERAS, a randomized multicenter open-label phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(18):3329-3338. DOI:10.1200/JCO.22.00577.
 - [56] Xu L, Zhang Z, Xiang Q, et al. Extended adjuvant therapy with aromatase inhibitors for early breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Clin Breast Cancer*, 2019, 19(5): e578-e588. DOI: 10.1016/j.clbc.2019.03.005.
 - [57] Martin M, Hegg R, Kim SB, et al. Treatment with adjuvant abemaciclib plus endocrine therapy in patients with high-risk early breast cancer who received neoadjuvant chemotherapy: a prespecified analysis of the monarche randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(8): 1190-1194. DOI:10.1001/jamaoncol.2022.1488.
 - [58] U. S. Food and Drug Administration. FDA approves ribociclib with an aromatase inhibitor and ribociclib and letrozole co-pack for early high-risk breast cancer[EB/OL]. [2025-06-22]. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-ribociclib-aromatase-inhibitor-and-ribociclib-and-letrozole-co-pack-early-high-risk>.
 - [59] 国家药品监督管理局. 2025 年 01 月 02 日药品批准证明文件送达信息 [EB/OL]. [2025-01-02] [2025-06-07]. <https://www.nmpa.gov.cn/zxfw/sdxx/sdxxyp/yppjfb/20250102154109161.html>.
 - [60] 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会, 北京乳腺病防治学会健康管理专业委员会. 中国乳腺癌随访随访与健康管理指南(2022 版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2022, 44(1):1-28. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20211029-00798.
 - [61] Loibl S, André F, Bachelot T, et al. Early breast cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(2): 159-182. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.11.016.
 - [62] Park KH, Loibl S, Sohn J, et al. Pan-asian adapted ESMO clinical practice guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with early breast cancer[J]. *ESMO Open*, 2024, 9(5): 102974. DOI:10.1016/j.esmoop.2024.102974.
 - [63] NCCN clinical practice guidelines in oncology-breast cancer[2025 Version 4] [EB/OL]. [2025-06-22]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.



- [64] Fasching PA, Stroyakovskiy D, Yardley D, et al. LBA13 Adjuvant ribociclib (RIB) plus nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (Pts) with HR+/HER2- early breast cancer (EBC): 4-year outcomes from the NATALEE trial[J]. Ann Oncol, 2024, 35(Suppl 2): S1207. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.08.2251.
- [65] 国家药品监督管理局药品审评中心. 奥拉帕利片说明书 [EB/OL]. (2025-01-02) [2025-06-12]. <https://www.cde.org.cn/hymjl/detailPage/0d8f06e7fa7e08c365d428aea6fc3727>.
- [66] 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会, 中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会. CDK4/6 抑制剂治疗激素受体阳性人表皮生长因子受体 2 阴性乳腺癌临床应用专家共识 (2023 版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2023, 45(12): 1003-1017. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20230428-00188.
- [67] Fasching PA, Slamon D, Nowecki Z, et al. Health-related quality of life in patients with hr+/her2- early breast cancer treated with ribociclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor: results from the NATALEE trial[J]. Clin Cancer Res, 2025, 31(9): 1625-1635. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-24-1724.
- [68] 赋能专科建设—共创健康中国多学科专家委员会, 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 乳腺癌多学科诊疗标准与规范 (2023 年版) [J]. 中国癌症杂志, 2023, 33(12): 1188-1203. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2023.12.005.

·读者·作者·编者·

本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 科研设计: 应写明研究设计类型和主要方法, 尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。如调查设计交代前瞻性、回顾性、横断面调查等类型; 实验设计交代自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等类型; 临床试验设计交代属于第几期临床试验, 采用了何种盲法措施等。

2. 资料的表达与描述: 用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料, 英文摘要的均数 $\pm$ 标准差可用 $\text{Mean} \pm \text{SD}$ 表示, 用 $M(Q_1, Q_3)$ 或 $M(IQR)$ 表达呈偏态分布的定量资料; 用统计表时, 要合理安排纵横标目, 并将数据的含义表达清楚; 用统计图时, 所用统计图的类型应与资料性质相匹配, 并使数轴上刻度值的标法符合数学原则; 用相对数时, 分母不宜小于 20, 要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选用合适的统计学分析方法; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的, 选用合适的统计学分析方法。对于回归分析, 应结合专业知识和散布图, 选用合适的回归类型; 对具有重复实验数据检验回归分析资料, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达: 应说明统计学检验方法的具体名称。当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时, 应描述为对比组之间的差异有统计学意义, 而不应描述为对比组之间具有显著性 (或非常显著性) 差异。统计量 (如: $t=3.45$, $\chi^2=4.68$, $F=6.79$ 等) 和 P 值应给出具体值, 统计量精确到小数点后 2 位, P 值精确到小数点后 3 位。 P 值为 0.000 时应写为 $P < 0.001$ 而不写 $P=0.000$ 。当涉及总体参数估计 (如总体均数、总体率、RR 值、OR 值、HR 值等) 时, 在给出显著性检验结果 (统计量、 P 值) 的同时, 给出 95% 置信区间。

错误示例:

(1) 高年龄组和低年龄组患者的临床分期具有显著性差异 / 年龄是预测患者分期和预后的危险因素 ($P=0.000$)

注意区分影响因素分析和预测, 区分影响因素和危险因素, 表格内明确分组方式及参考组是哪个; $P < 0.05$ 时, 不要写“具有显著性差异”, 不写 $=0.000$ 而写为 <0.001 , 也不必写成 $P=10^{-3}$ 或 $=0.000\ 023$ 。

(2) A 治疗方法和 B 治疗方法的疗效差异不显著 ($P=0.111$)

P 略大于 0.05 时, 避免写“接近统计显著性”“有达到统计学差异的趋势”; $P > 0.05$ 时, 避免写“差异不显著”, 不能根据优效性研究中组间差异无统计学意义确定非劣效性; “疗效”“预后”等应明确具体指标。

