

中国晚期乳腺癌规范诊疗指南(2024 版)

国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会

中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会

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: xubinghe@CSCO.org.cn;

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,北京 100021,Email: drmafei@126.com;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乳腺病区,北京 100021,Email: fanyingfy@medmail.com.cn

【摘要】 乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤,2022 年中国乳腺癌新发病例数约为 35.7 万例,死亡病例数约为 7.5 万例,严重危害女性健康。在每年新发乳腺癌患者中,约 5%~10% 的患者在确诊时即有远处转移。早期患者中约 20%~30% 最终发展为晚期乳腺癌。晚期乳腺癌虽难以治愈,但可通过应用新型治疗药物、优化治疗模式等方法来缓解临床症状,改善生活质量,进一步延长生存时间,以期达到长期带瘤生存的目的。为了更好地指导临床实践,国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会、中国抗癌协会乳腺癌专业委员会和中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会专家基于国内外晚期乳腺癌临床研究进展及专家意见,经过详尽讨论和总结,在《中国晚期乳腺癌规范诊疗指南(2022 版)》基础上进行更新。2024 版指南纳入晚期乳腺癌领域高质量循证医学新证据、分子病理检测新理念、综合治疗新方案、精准医学新进展、新型治疗药物不良反应等,同时强调多学科协作、关注患者报告结局,最终形成《中国晚期乳腺癌规范诊疗指南(2024 版)》,以供临床医师参考。

【关键词】 乳腺肿瘤; 诊断; 治疗; 指南

实践指南注册: 国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2024CN1136)

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程重大协同创新项目(2021-I2M-1-014、2023-I2M-2-004);国家自然科学基金重点项目(82230058)

Guidelines for diagnosis and treatment of advanced breast cancer in China (2024 edition)

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

Corresponding authors: Xu Binghe, Department of Clinical Trials Center, 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: xubinghe@CSCO.org.cn; Ma Fei, Department of Medical 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: drmafei@126.com; Fan Ying, Department of Breast Medical 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: fanyingfy@medmail.com.cn

【Abstract】 Breast cancer is the most common malignant tumor among women all over the

DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20241009-00435

收稿日期 2024-10-09 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, 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会. 中国晚期乳腺癌规范诊疗指南(2024 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(12): 1079-1106. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20241009-00435.



world. In 2022, there were about 357,161 new cases and 74,986 deaths of breast cancer in Chinese female. Of the new cases of breast cancer each year, about 5% to 10% of patients have distant metastasis at the time of diagnosis. Of the early-stage patients, about 20%~30% developed into advanced breast cancer eventually. Although advanced breast cancer is difficult to cure at present, we can alleviate the clinical symptoms of patients, improve their quality of life and further prolong their survival time by applying new therapeutic drugs and optimizing treatment models, to achieve the purpose of long-term survival with tumor. To better guide clinical practice, the Chinese expert group, based on the latest research progress in breast cancer, has analyzed, discussed, and updated the relevant research data on the basis of "Guidelines for clinical diagnosis and treatment of advanced breast cancer in China (2022 edition)" to form the "Guidelines for clinical diagnosis and treatment of advanced breast cancer in China (2024 edition)". The updated guideline incorporates the new evidence of high-quality evidence-based medicine, new concepts in molecular pathological detection, new treatment strategies, new progress in precision medicine, and adverse events of new therapeutic drugs. At the same time, the updated guideline emphasizes multidisciplinary collaboration and pays attention to patient-reported outcomes. The "Guidelines for clinical diagnosis and treatment of advanced breast cancer in China (2024 edition)" aims to provide clinicians with recommendations for the diagnosis and treatment of advanced breast cancer in China, thereby improving patient outcomes and quality of life.

【Key words】 Breast neoplasms; Diagnosis; Treatment; Guideline

Practice guideline registration: Practice Guideline Registration for Transparency(PREPARE-2024CN1136)

Fund programs: CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (2021-I2M-1-014, 2023-I2M-2-004); National Natural Science Foundation of China (82230058)

晚期乳腺癌包括局部晚期乳腺癌和复发或转移性乳腺癌。局部晚期乳腺癌通常包括可行根治性手术的部分 II B 期(T3N0M0 期)乳腺癌和 III A 期(T3N1M0 期)乳腺癌以及难以行根治性手术的皮肤、胸壁或区域淋巴结受累的 III B、III C 期乳腺癌。本指南中的局部晚期乳腺癌仅针对初始不可手术、尚未出现远处转移的 III B、III C 期乳腺癌。

近年来,晚期乳腺癌的预后已得到显著改善,尤其在激素受体(hormone receptor, HR)阳性、人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)阴性和 HER-2 阳性两种亚型中,患者的中位总生存时间(overall survival, OS)已从数十年间的 2~3 年延长至 5 年。随着新型抗肿瘤药物的不断涌现,如细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)4/6 抑制剂、抗体偶联(antibody-drug conjugates, ADC)药物等,晚期乳腺癌的治疗格局也在不断演变及更新。晚期乳腺癌的治疗需综合考虑多种因素,一、二线治疗后常缺乏标准治疗,故如何帮助患者选择合适的治疗方案仍面临极大挑战。2024 年,在国家肿瘤质控中心乳腺癌专业委员会、中国抗癌协会乳腺癌专业委员会和中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会的倡导下,国内从事乳腺癌内科、外科、放疗、影像、病理等诊断及治疗领域的专家在《中国晚期乳腺癌规范诊疗指南(2022 版)》^[1]的基础上更新了

《中国晚期乳腺癌规范诊疗指南(2024 版)》。本指南所采用的证据级别和推荐等级如表 1 及表 2 所示。需要指出的是,本指南仅提供在中国范围内的应用诊疗建议,晚期乳腺癌的治疗较为复杂,在此基础上,各级医疗机构需结合当地情况、药物可及性及患者特点等,予以多学科、个体化的综合治疗。

表 1 指南证据级别及定义

证据级别	定义
I A	证据来自至少 1 项高质量的大型随机对照临床研究或高质量荟萃分析,有明显的临床获益
I B	证据来自至少 1 项高质量的大型随机对照临床研究,有临床获益
II A	证据来自有一定局限性的随机对照临床研究或荟萃分析,有一定的临床获益
II B	证据来自有一定局限性的随机对照临床研究或荟萃分析,临床获益有限

表 2 指南推荐等级及定义

推荐等级	定义
优先推荐	专家认可度 ≥80%、适应证明确、可及性高、纳入国家医保目录
推荐	50% ≤ 专家认可度 <80%、可及性欠佳,或临床获益明确但尚未获得国内适应证
可选	专家认可度 <50%、可及性低,具有一定应用前景但循证医学证据相对不足、未纳入国家医保目录

一、总则

乳腺癌是严重威胁女性健康的恶性肿瘤。

2022 年中国乳腺癌新发病例数 35.7 万例,死亡病例约 7.5 万例^[2]。在每年新发病例中,约 5%~10% 的患者在确诊时即有远处转移^[3]。早期患者中,约 20%~30% 最终发展为晚期乳腺癌^[4]。晚期乳腺癌是乳腺癌发展的特殊阶段,在治疗选择方面具有自身的特点。与此同时,晚期乳腺癌患者还面临来自疾病本身、心理和经济等多方面的压力。

在晚期乳腺癌患者的诊疗和管理方面,需注意以下几点:(1)多学科(包括肿瘤内科、放疗科、外科、影像科、病理科、妇科、介入治疗科、营养科、肿瘤心理治疗科、姑息治疗科、中医科等)参与非常重要,适当的心理关怀、支持治疗应作为常规;应以患者为中心,注重全方位、全生命周期的“两全”健康管理。(2)确诊为晚期乳腺癌后,医护需与患者共同讨论未来的治疗和护理目标;谈话时避免过于专业的术语,同时尊重患者的隐私和文化差异,并尽可能提供文字信息。(3)选择治疗方案时,应遵循个体化原则,平衡生存时间和生活质量,综合考虑患者意愿、经济承受能力等,尽可能鼓励患者家属共同参与商讨。(4)患者的主观感受往往反映了症状的严重程度,也反映出治疗对患者生活质量的影响,因此,应注重患者报告结局,准确收集这些信息并结合其他临床评估方法,鼓励患者参与记录并报告症状;除治疗不良反应外,其他问题如疼痛、恐惧肿瘤进展、记忆力下降、睡眠不足等也会对患者生活质量带来严重影响,因此也需关注患者在家庭护理、基础治疗措施、工作和社会融入等方面的需求。(5)指南中纳入了国内尚未上市或未获批的治疗药物,在临床实践中需与患者充分沟通后方可使用此类药物。(6)鼓励患者参与设计良好的高质量临床试验。晚期乳腺癌的管理总则见表 3。

表 3 晚期乳腺癌的管理总则

序号	基本内容
1	晚期乳腺癌的诊疗需注重多学科参与,并提倡全方位、全周期的“两全”健康管理
2	治疗方案需平衡生存时间和生活质量,综合考虑患者的经济能力和社会心理需求等,与患者进行充分沟通
3	重视患者报告结局,鼓励患者参与记录并报告症状
4	对于中国尚未上市或尚未获批的治疗药物,在应用前需给予充分知情
5	鼓励患者参与设计良好的高质量临床试验

二、晚期乳腺癌的肿瘤评估原则

对于复发转移患者,尤其是首次诊断转移时,首要原则为鼓励患者进行转移灶的再次活检以重

新评估病理状态[如雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、HER-2 状态]以及鼓励进行基因检测以寻找可能的药物靶点。

诊断分期相关检查至少应包括病史、体格检查、实验室检查(如血常规、肝肾功能、肿瘤标志物)和影像学检查。影像学检查包括胸部增强 CT、腹部超声(必要时行腹部增强 CT 或 MRI)、骨放射性核素显像即骨扫描、正电子发射计算机断层扫描(positron emission tomography/computed tomography, PET-CT)、心功能检查等。对于长期疾病稳定或完全缓解的晚期乳腺癌患者,可以选择每半年进行乳腺影像学检查。对于常用影像学检查(如 CT 和 MRI)无法准确评估的患者,当需要明确是否复发或是否为多发病灶时可考虑选择 PET-CT^[5]。由于目前缺乏高级别证据的支持,不推荐 PET-CT 作为常规检查。有明显头部相关症状或体征的患者应接受头部影像学检查,包括头部 MRI 或 CT(首选增强 MRI)。无头部相关症状的患者,不推荐常规接受头部影像学检查。HER-2 阳性和三阴性乳腺癌患者脑转移发生率较高,需要更仔细地询问症状和检查体征,一旦怀疑脑转移,应及时进行头部影像学检查。

骨扫描是常用的骨转移初筛方法,灵敏度较高,但特异性较低,无法区分成骨性和溶骨性病变,因此,骨转移诊断应进行 CT(骨窗)或 X 线摄片进一步确定有无骨质破坏,分清是成骨转移还是溶骨转移,了解骨破坏的严重程度等。MRI 灵敏度高,对软组织具有很高的分辨率,怀疑脊椎转移瘤时优先推荐 MRI 有助于判断病变与脊髓的关系,同时 MRI 也是评价乳腺癌骨转移骨髓内浸润的首选工具^[6]。PET-CT 在骨转移诊断中具有较高的灵敏度和特异性,但其价格较贵、辐射剂量较大,目前临床不作为筛查骨转移的常规推荐,当其结果可能影响临床治疗策略时可选择使用^[7]。骨活检是诊断乳腺癌骨转移的金标准,但其为有创检查,当临床与影像学表现不符或常规影像学检查难以明确病变性质时,建议针对可疑部位行骨活检以明确是否存在骨转移^[6]。此外,骨转移病灶活检受到脱钙影响,对受体状态存在干扰,判断分子分型时需要谨慎,应结合患者既往病史等情况综合考虑。

疗效评价方面,对于溶骨性病灶或溶骨性成骨性混合病变,如果存在可以通过 CT 或 MRI 测量的软组织部分,则可视作可测量病灶^[8]。除此之外,



单纯骨病变视为不可测量病灶,影像学判断疗效比较困难。目前临床主要结合患者的CT或MRI影像以及临床情况综合判断疗效,通过观察病灶密度(CT)、大小和数量的变化等方面来评估,对于骨转移灶进展的判断需要谨慎^[9]。骨扫描对于溶骨性病变治疗后的修复可能显示为闪烁现象或活性增加,从而被误诊为疾病进展;PET-CT在骨转移瘤的疗效评价方面优于CT及骨扫描,但其实践操作缺乏可重复性、缺乏被广泛接受的评估标准。目前骨扫描和PET-CT均不常规推荐单独用于骨转移的疗效评估^[10]。

建议遵循实体肿瘤临床疗效评价标准 1.1 版进行疗效评估。如果患者仅存在不可测量病灶,如不可测量的骨转移病灶、癌性淋巴管炎、胸腔积液等,则需要结合患者症状、实验室检查、肿瘤标志物和影像学表现等进行综合评估,避免仅依据影像学结果而忽视患者的主诉,或仅依据肿瘤标志物变化即进行主观判断。

肿瘤标志物是评价治疗反应的辅助指标,其动态变化能够协助疗效评价,在缺少可测量病灶时意义更加重要。晚期乳腺癌治疗过程中肿瘤标志物持续上升可能是肿瘤进展的早期表现,应结合同期影像学检查以明确是否需要更改治疗方案。肿瘤标志物的单纯升高不能作为更改治疗方案的依据,建议动态观察,1~3个月后再复查。

内分泌治疗的疗效评价间隔时间应该为2~3个月,化疗的疗效评价间隔时间应该为2~3个周期。对于不同治疗的具体评价间隔还应综合考虑疾病进展速度、转移部位和范围以及治疗方式来决定。对于疾病进展迅速的患者,应考虑缩短疗效评价间隔时间。部分情况下,如疾病进展相对缓慢,可以考虑适当延长疗效评价间隔时间。如果怀疑疾病进展或出现明显疾病相关症状,应及时采取进一步检查。在进行影像学检查的同时,应详细记录病史和体格检查的情况。晚期乳腺癌肿瘤评估原则见表4。

三、晚期乳腺癌治疗基本原则

多数晚期乳腺癌是难以治愈的,治疗目的是在保证患者生活质量的基础上,控制肿瘤、减轻症状、延长生存。近年来,随着对乳腺癌分子分型认识的不断深入,新型抗肿瘤药物的研发和临床应用,晚期乳腺癌的治疗格局也在不断改写。然而,根据分子亚型进行分类治疗仍然是总体原则。

治疗选择应考虑HR和HER-2状态、既往治疗

表4 晚期乳腺癌肿瘤评估原则

序号	基本内容
1	鼓励患者进行转移灶活检及乳腺癌分子分型的再评估
2	肿瘤评估应包括诊断分期评估和疗效与安全性评估
3	疗效评价应以影像学检查为主要依据,辅以肿瘤标志物的动态监测
4	疗效评价的时间间隔取决于患者症状、治疗手段以及疾病进展速度
5	对于骨转移等不可测量病灶,需结合临床症状、肿瘤标志物和影像学表现进行综合评估

情况(疗效、不良反应、耐受性等)、无病间期、肿瘤负荷(转移部位和数量)、年龄、一般状态、月经状况、合并症等因素。在相关靶向药物临床可及的情况下,建议明确雌激素受体1(estrogen receptor 1, ESR1)、磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基 α (phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha, PIK3CA)、蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)、磷酸酶与张力蛋白同源物基因(phosphatase and tensin homolog, PTEN)、程序性死亡受体配体1(programmed cell death-ligand, PD-L1)、胚系乳腺癌易感基因(germline breast cancer susceptibility genes, gBRCA)状态、微卫星不稳定性及肿瘤突变负荷等以指导治疗。并根据患者症状严重程度、是否有快速控制疾病和(或)症状的需求以及患者的社会、经济和心理因素做出调整。当原发灶和转移灶病理或分子检测结果不一致时,建议以最近一次转移灶的检测结果作为治疗的主要依据;与此同时,对于既往接受过内分泌治疗或抗HER-2治疗、转移灶HR或HER-2转阴的患者,应结合既往治疗、转移灶治疗的敏感性以及患者病情综合考虑。

1. 不可手术局部晚期乳腺癌:约20%的乳腺癌在首诊时为非远处转移性局部晚期乳腺癌^[11]。本指南中的局部晚期乳腺癌仅针对初始不可手术、尚未出现远处转移的III B、III C期乳腺癌。

对于可能创造根治性手术机会的局部晚期患者,应积极采用新辅助治疗策略,新辅助治疗后仍不能达到根治性治疗的患者,参考转移性乳腺癌的全身治疗策略。对于转变为可手术的乳腺癌患者,如无法行保乳术,全乳切除加腋窝淋巴结清扫仍然是标准的手术方式^[12]。若全身治疗后仍无法手术者,可以考虑术前或根治剂量的局部区域放疗。如放疗后仍无法手术,不推荐常规行姑息性乳房切除,除非手术可改善总体生活质量。

对于不可手术的炎性乳腺癌,总体治疗原则与



非炎性局部晚期乳腺癌一致,首选全身治疗;在全身治疗有效后,推荐行全乳切除术联合腋窝淋巴结清扫,一般不推荐保乳手术。

在多学科团队具备充分技术能力的前提下,范围宽、局部皮瓣无法覆盖等,建议自体组织皮瓣覆盖或结合患者意愿,少数情况下,可考虑自体组织皮瓣即刻乳房重建手术。即使在全身治疗获得病理完全缓解的情况下,亦应行局部区域放疗(胸壁和淋巴引流区)。

2. 局部复发乳腺癌:局部复发乳腺癌应尽可能选择局部根治性治疗,包括乳腺切除术、再次保乳术、局部放疗等。对于腋窝淋巴结复发,如既往腋窝未行手术或仅行前哨淋巴结活检,可首选腋窝淋巴结清扫,并辅以放疗和全身系统性治疗^[13-14]。需进行多学科讨论,根据复发间隔长短、既往治疗情况等选择系统治疗和局部治疗的顺序。达到根治性治疗的患者应积极开展全身治疗。无法达到根治性治疗的患者,全身治疗应作为主要治疗手段。对于急需缓解症状或解除并发症的患者,可联合局部治疗^[15]。

3. 初诊Ⅳ期乳腺癌:对于初诊Ⅳ期乳腺癌患者,切除原发病灶是否能够获益尚有争论^[16],单纯骨转移患者可能获得生存延长^[17]。然而,在转移负荷较小、系统治疗有效的情况下,也可以考虑在特定的患者中实行姑息性手术,尤其是以改善生活质量为目的时,应将患者意愿纳入考量。目前证据主要来自回顾性研究,而几项小规模前瞻性临床研究的结论并不一致,有待高质量前瞻性临床研究进一步证实。同时,应重视放疗在晚期乳腺癌局部治疗中的作用^[18-19]。

4. 寡转移乳腺癌:是指转移灶数目和大小都局限的低负荷肿瘤转移状态,转移灶的数量和大小研究定义不同,一般认为转移灶 $\leq 3 \sim 5$ 个,转移部位

不超过3个,可能通过局部治疗达到完全缓解,提高局部控制率^[20]。对于寡转移乳腺癌患者的局部治疗(手术或放疗),目前证据有限。小样本回顾性研究提示,对于存在 ≤ 3 个转移灶并且局限在1个器官的乳腺癌患者,与单纯系统性治疗相比,系统性治疗联合手术切除可以改善患者的无进展生存时间(progression free survival, PFS)和OS;无病生存时间 ≥ 2 年、只有1个转移灶或HR阳性的患者更倾向于从手术中获益^[21]。放疗联合系统性治疗相较于系统性治疗是否获益,几项Ⅱ期研究结果并不一致^[22-24]。

5. 长期缓解乳腺癌:对于病情得到控制的长期缓解患者,停止治疗尚缺乏充分研究证据。治疗假期是一种可接受的治疗选择,可在与患者充分沟通后,根据具体情况酌情考虑,但长期缓解的具体时间以及治疗假期的时长目前没有证据,只能个体化决策,不能大范围开展。若停止治疗,应充分告知患者仍应定期复查,若疾病出现进展,可恢复系统治疗。晚期乳腺癌治疗基本原则见表5。

四、晚期乳腺癌化疗原则

化疗仍是晚期乳腺癌不可或缺的传统治疗方法。制定化疗方案时应充分考虑患者的意愿及疾病的不可治愈性,平衡生活质量和生存时间。在疾病发展的不同阶段合理选择单药或联合化疗。

优先选择化疗的指征包括:ER和PR阴性;HER-2阳性;术后无病生存时间较短(< 2 年);肿瘤发展较快,症状明显;广泛内脏转移;ER和(或)PR阳性,无法从内分泌治疗中获益。

晚期乳腺癌化疗首选单药化疗,尤其是在以下几种状况时:肿瘤发展相对缓慢;肿瘤负荷较小;无明显临床症状;老年患者;合并症较多、耐受性较差。对于病情进展迅速、症状明显、肿瘤负荷较大或存在内脏危象需要迅速缓解症状、控制疾病进展

表5 晚期乳腺癌治疗基本原则

序号	基本内容
1	晚期乳腺癌的治疗应在分子分型的大原则下,综合考虑患者自身及疾病进展情况、生物标志物状态、既往治疗、药物可及性等,并充分照顾患者需求
2	建议以转移灶的分子分型作为治疗的主要依据,并结合既往治疗、治疗敏感性、生物标志物状态和患者病情,综合考虑是否给予内分泌治疗、化疗以及靶向治疗等
3	局部复发的晚期乳腺癌患者应尽可能接受局部根治性治疗,无法根治者应以全身治疗为主
4	初诊Ⅳ期患者接受原发灶切除的获益尚不明确,应谨慎选择
5	寡转移患者的治疗证据较为有限,部分患者可能从手术切除中获益
6	基于抗肿瘤药物的发展,建议对于HER-2阴性患者区分是否存在HER-2低表达
7	对于病情得到控制的长期缓解患者,治疗假期可作为一种治疗选择

注:HER-2为人表皮生长因子受体2



的耐受性较好的患者,优选联合化疗。方案选择应结合既往辅助治疗方案、无病间期、患者一般状态和经济条件等因素综合考量。既往未使用过化疗者(包括辅助化疗),首选蒽环类和(或)紫杉类药物为基础的方。蒽环类药物治疗失败或接近达到累积剂量,并且既往未使用过紫杉类药物的转移性乳腺癌患者,优先选择紫杉类药物为基础的方或紫杉类单药方案。辅助治疗阶段曾应用过紫杉类药物,且末次用药与疾病复发的间隔时间>1 年者,可以再次使用紫杉类药物。在其他药物的选择中,优选辅助治疗和解救治疗阶段未用过的药物。

荟萃分析表明,延长一线化疗持续时间能够延长疾病控制时间,并可能延长 OS^[25]。因此,一线治疗可持续应用直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应,也可考虑单药维持治疗。联合化疗有效之后的单药维持治疗可根据患者的不良反应和耐受情况,选用原联合方案中的 1 种药物进行维持,优先考虑选择使用方便、耐受性好的药物。对不能耐受维持化疗的患者,也可以停药休息,定期监测病情变化,疾病再次进展后开始新的治疗。节拍化疗对于不需要快速达到肿瘤缓解的患者是一种良好的治疗选择,该方案注重改善患者的生活质量,可选方案包括口服的环磷酰胺、依托泊苷、卡培他滨或长春瑞滨等。

HR 阳性乳腺癌患者化疗有效之后,维持治疗采用化疗或内分泌±靶向治疗都是合理的选择。有研究显示,对于至少 4 周期化疗后未进展的患者,内分泌维持治疗较化疗维持可以带来 PFS 和 OS 获益,尤其是内分泌敏感或无内脏转移的患者^[26]。一项 II 期研究显示,一线 4~8 个周期化疗后获得疾病控制的绝经后患者,后续内分泌维持治疗也是一个合理的选择^[27]。蒽环类药物和曲妥珠单抗均具有心脏不良反应,应避免同时应用蒽环类药物联合

曲妥珠单抗。对于三阴性晚期乳腺癌患者,化疗仍是主要的治疗手段,参考本指南三阴性晚期乳腺癌的治疗部分。一线化疗进展后,可根据患者的耐受性、病变范围、既往治疗的疗效和不良反应,个体化地选择无交叉耐药的单药或联合方案。对既往治疗有效、疾病控制时间较长的药物,后线治疗仍然可以考虑再次应用。对多线化疗失败的患者无标准治疗,鼓励患者参加新药临床试验或对症支持治疗。

常用化疗方案及具体使用剂量可参考《乳腺癌合理用药指南》^[28]。单药化疗方案:(1)优选单药:多柔比星、表柔比星、紫杉醇、卡培他滨、吉西他滨、长春瑞滨(针剂或口服制剂)、艾立布林、多柔比星脂质体;(2)其他单药:多西他赛、白蛋白紫杉醇、卡铂、顺铂、环磷酰胺口服制剂、依托泊苷胶囊、优替德隆。联合化疗方案:(1)常用联合方案:ET 方案(表柔比星+多西他赛)、EC 方案(表柔比星+环磷酰胺)、TX 方案(多西他赛+卡培他滨)、GT 方案(吉西他滨+紫杉醇或多西他赛)、GC 方案(吉西他滨+卡铂或顺铂)、优替德隆联合卡培他滨、AP 方案(白蛋白紫杉醇+顺铂);(2)其他联合方案:CAF 方案(环磷酰胺+多柔比星+氟尿嘧啶)、FEC 方案(氟尿嘧啶+表柔比星+环磷酰胺)、AC 方案(多柔比星+环磷酰胺)、艾立布林联合吉西他滨、紫杉醇联合贝伐珠单抗、CMF 方案(环磷酰胺+甲氨蝶呤+氟尿嘧啶)。晚期乳腺癌化疗原则见表 6。

五、HR 阳性 HER-2 阴性晚期乳腺癌的治疗

(一)治疗原则

对于 HR 阳性 HER-2 阴性的晚期乳腺癌,不伴内脏危象的患者应该优先选择 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗。对于肿瘤迅速进展、内脏转移广泛或症状明显、存在内脏危象、需要快速减轻肿瘤负荷的患者,既往一般优先选择化疗。RIGHT Choice 研

表 6 晚期乳腺癌化疗原则

序号	基本内容
1	优选化疗的指征:HR 阴性;HER-2 阳性;术后无病生存时间短;疾病进展快;症状明显;广泛内脏转移;HR 阳性且无法从内分泌治疗中获益
2	优选单药化疗的指征:肿瘤进展较慢;肿瘤负荷较小;无明显症状;高龄或合并症较多;耐受性较差
3	优选联合化疗的指征:疾病进展迅速;症状明显;肿瘤负荷较大;存在内脏危象;耐受性较好
4	化疗方案的选择应综合考虑既往化疗用药、疾病进展情况、患者一般状态、经济条件等因素,避免选用与前线化疗存在交叉耐药的药物
5	一线治疗可持续应用至疾病进展或出现不可耐受的不良反应
6	联合化疗有效之后可根据患者的不良反应和耐受情况,选用单药维持治疗或停药休息;HR 阳性患者化疗有效之后,可继续化疗或换用内分泌±靶向治疗维持
7	鼓励多线化疗失败的患者参加新药临床试验

注:HR 为激素受体;HER-2 为人表皮生长因子受体 2

究表明,CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗也获得了良好的临床获益,且使用时禁忌证较少,可能是比化疗更好的选择^[29],但需要临床经验的进一步累积并且要求 ER 表达较强的患者。

内脏危象指通过症状、体征、实验室检查、疾病迅速进展来评估的严重脏器功能异常。内脏危象并非指单纯的内脏转移,而是指重要的器官损害需要快速有效的治疗以控制疾病进展,尤其是进展后就失去进一步治疗机会的情况。以下几种情况均属于内脏危象:(1)肺部癌性淋巴管炎,静息状态下需要吸氧;(2)静息时呼吸困难加重,胸腔积液引流不能缓解;(3)弥漫肝转移并且胆红素 ≥ 1.5 倍正常值上限(无胆道梗阻的情况下);(4)广泛的骨髓转移;(5)脑膜转移;(6)有症状的脑实质转移^[20,30-33]。

内分泌治疗方案的选择需判断患者对内分泌治疗的敏感性,根据既往内分泌治疗的情况可分为以下几种:(1)未接受内分泌治疗:由于既往未接受过内分泌治疗,尚不清楚对内分泌治疗的敏感性或耐药性;(2)原发性内分泌耐药:术后辅助内分泌治疗 2 年内出现复发,或在晚期乳腺癌一线内分泌治疗的前 6 个月内出现疾病进展;(3)继发性内分泌耐药:所有其他临床情况^[20]。

对于既往晚期阶段内分泌治疗有效的患者(肿瘤无进展时间 ≥ 6 个月),后续内分泌治疗仍可能有效,可考虑换为其他作用机制的内分泌药物治疗。连续两线内分泌治疗进展,再次从内分泌治疗中获益的可能性较小,可考虑换用化疗药物或 ADC 药物治疗。在内分泌治疗期间,应每 2~3 个月评估 1 次疗效,疾病未进展者应继续维持原方案治疗。对于首选不适合内分泌治疗或内分泌治疗后疾病迅速进展的患者,可考虑化疗,在疾病得到有效控制后再给予维持内分泌治疗。这种治疗策略虽然尚未在大型随机临床试验中进行评价,但在

临床实践中被广泛应用,并被多数专家认可。

目前,没有临床研究证实化疗和内分泌治疗同时给药可延长患者的生存时间,因此不建议在临床试验范围外使用。由于 HR 检测存在假阴性,专家组认为,具有肿瘤进展缓慢、无复发生存时间较长、单纯骨和软组织转移等特征的 ER 和 PR 阴性晚期乳腺癌患者可尝试给予内分泌治疗,美国国立综合癌症网络指南也给出同样的建议。建议绝经前 ER 阳性和(或)PR 阳性的患者行去势治疗后,参考绝经后患者的治疗选择。化疗致闭经患者,需要判断患者是否已绝经,特别是考虑联合应用芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)时,因为年轻患者化疗后月经恢复的比例较年长的患者高。

根据 DESTINY-Breast06 研究结果,对于存在 HER-2 低表达或 HER-2 超低表达(ultralow)的 HR 阳性 HER-2 阴性乳腺癌患者,既往内分泌治疗耐药后,可考虑给予德曲妥珠单抗(trastuzumab deruxtecan, T-DXd)治疗^[34]。TROPiCS-02 研究结果表明,HR 阳性 HER-2 阴性乳腺癌患者,至少 1 种紫杉醇及 CDK4/6 抑制剂治疗失败后,与医师选择的单药化疗相比,戈沙妥珠单抗在 HER-2 低表达和 HER-2 免疫组织化学检测为 0 的人群中均能显著延长 PFS^[35]。目前关于 HR 阳性 HER-2 阴性晚期乳腺癌的 ADC 药物最佳给药顺序的数据较少。基于临床试验的入组情况,T-DXd 早于戈沙妥珠单抗使用可能是一个合理的选择。HR 阳性 HER-2 阴性晚期乳腺癌的治疗原则见表 7。

(二)治疗方案

1. 绝经后 HR 阳性 HER-2 阴性晚期乳腺癌患者的治疗方案

(1)一线治疗:一线治疗推荐 CDK4/6 抑制剂联合内分泌药物的治疗方案。

MONALEESA-2 研究证实,与来曲唑单药治疗

表 7 HR 阳性 HER-2 阴性晚期乳腺癌的治疗原则

序号	基本内容
1	不伴内脏危象的患者优先推荐 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗
2	建议根据既往内分泌治疗的情况判断患者是否存在内分泌耐药
3	内分泌治疗有效的患者,疾病进展后仍可考虑换用其他内分泌(\pm 靶向)治疗药物
4	对于首选不适合内分泌治疗的患者,可考虑化疗,疾病得到有效控制后再给予内分泌治疗维持
5	不推荐同时使用化疗和内分泌治疗(参加临床试验除外)
6	对于疾病特征类似 HR 阳性肿瘤的 HR 阴性晚期乳腺癌患者可尝试内分泌治疗
7	建议绝经前 HR 阳性患者行去势治疗后,参考绝经后的治疗选择;化疗致闭经患者,需要判断患者是否已绝经
8	HER-2 低表达患者含 CDK4/6 抑制剂内分泌耐药后,可考虑 ADC 药物的治疗

注:HR 为激素受体;HER-2 为人表皮生长因子受体 2;CDK 为细胞周期蛋白依赖性激酶;ADC 为抗体偶联



比较,CDK4/6 抑制剂瑞波西利联合来曲唑治疗显著延长绝经后患者的 PFS(分别为 25.3 和 16.0 个月, $HR=0.57, P<0.001$)^[36]。MONALEESA-3 研究表明,在接受一线治疗的患者中,瑞波西利联合氟维司群显著延长患者的 PFS(分别为 33.6 和 19.2 个月, $HR=0.55, P<0.000 1$)^[37]。关于 MONALEESA-2 和 MONALEESA-3 患者生活质量的研究显示,瑞波西利能够维持绝经后患者的生活质量^[38-40]。PALOMA-2 研究显示,哌柏西利联合 AI 较 AI 单药作为一线治疗延长了患者的 PFS(分别为 27.6 和 14.5 个月, $HR=0.563, P<0.000 1$),且不良反应可耐受,患者的生活质量与内分泌单药治疗相似^[40]。MONARCH-3 研究结果显示,与安慰剂联合 AI 比较,阿贝西利联合 AI 可以延长患者的 PFS(分别为 28.18 和 14.76 个月, $HR=0.54, P=0.000 002$)^[41]。DAWNA-2 研究显示,达尔西利联合来曲唑或阿那曲唑对比安慰剂联合来曲唑或阿那曲唑可显著改善中位 PFS(分别为 30.6 和 18.2 个月, $HR=0.51, P<0.000 1$)^[42]。

目前,多项针对一线 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗的临床研究中,瑞波西利是唯一在 3 项 III 期研究中均取得 OS 显著获益的 CDK4/6 抑制剂。MONALEESA-2 研究证实,瑞波西利联合来曲唑对比来曲唑可显著改善绝经后患者的 OS(63.9 和 51.4 个月, $HR=0.76, P=0.004$)^[36]。MONALEESA-3 研究一线亚组分析证实,瑞波西利联合氟维司群治疗绝经后患者中位 OS 可达到 67.6 个月^[43]。MONARCH-3 研究的最终 OS 分析显示,阿贝西利联合 AI 相较安慰剂联合 AI 未能显著改善患者的 OS(66.8 和 53.7 个月, $HR=0.804, P=0.066 4$)^[44]。PALOMA-2 研究 OS 分析显示,哌柏西利联合来曲唑对比安慰剂联合来曲唑未能显著改善患者的 OS(分别为 53.9 和 51.2 个月, $HR=0.956, 95\% CI: 0.777 \sim 1.177$)^[45]。但一线 CDK4/6 抑制剂如何选择应结合患者的既往治疗、合并症、药物可及性等综合考虑。

对于晚期一线治疗,CDK4/6 抑制剂联合 AI 还是氟维司群更合适尚无定论。PARSIFAL-LONG 研究显示,对未经治疗、内分泌敏感的 HR 阳性 HER-2 阴性晚期乳腺癌患者进行哌柏西利联合氟维司群或来曲唑治疗,两治疗组之间未观察到显著的疗效差异(PFS $HR=1.0, P=0.985$; OS $HR=0.94, P=0.635$)^[46]。可以根据内分泌治疗的敏感性选择合适 CDK4/6 抑制剂联合 AI 或者氟维司群的治疗

方案。

对于辅助治疗结束后 <12 个月或辅助治疗中进展的存在 PIK3CA 突变的患者,INAVO120 研究表明,Inavolisib 联合哌柏西利和氟维司群较安慰剂联合哌柏西利和氟维司群显著改善 PFS(分别为 15.0 和 7.3 个月, $HR=0.43, P<0.000 1$)^[47]。该方案用于治疗 PIK3CA 突变、HR 阳性 HER-2 阴性、辅助治疗结束后 <12 个月或辅助治疗中进展的局部晚期或转移性乳腺癌患者,已在中国获得优先审评资格。

一线治疗中,如患者对 CDK4/6 抑制剂无法耐受或无法使用,可选用单药 AI 或氟维司群,也可考虑氟维司群联合阿那曲唑治疗^[48-49]。对于经济条件受限的地区和患者,根据患者既往治疗情况以及目前的疾病状态,也可酌情考虑使用他莫昔芬或托瑞米芬。

(2) 二线及后线治疗: MONALEESA-3 研究证实,瑞波西利联合氟维司群能够显著延长患者的 PFS(分别为 20.5 和 12.8 个月, $HR=0.60, P<0.001$)和 OS(分别为未达到和 40.0 个月, $HR=0.72, P=0.004 55$);探索性分析显示,氟维司群联合或不联合瑞波西利的 OS 分别为 53.7 和 41.5 个月($HR=0.726, 95\% CI: 0.588 \sim 0.897$)^[37,50]。MONARCH-2 研究提示,阿贝西利联合氟维司群治疗亦可显著延长患者的 OS(分别为 46.7 和 37.3 个月, $HR=0.757, P=0.01$)^[51]。PALOMA-3 研究证实,在二线治疗的患者中哌柏西利联合氟维司群的 PFS 优于氟维司群单药(分别为 11.2 和 4.6 个月, $HR=0.50, P<0.000 1$),OS 有所延长但未显著获益(分别为 34.8 和 28.0 个月, $HR=0.81, P=0.022 1$)^[52-54]。

MONARCH plus 和 DAWNA-1 研究进一步分别证实了阿贝西利和达尔西利在中国患者二线治疗中的疗效。MONARCH plus 证实,阿贝西利联合氟维司群较氟维司群可以带来 PFS 获益(分别为 11.5 和 5.6 个月, $HR=0.376, P<0.000 1$)^[55]。DAWNA-1 研究显示,达尔西利联合氟维司群较氟维司群亦可显著改善中位 PFS(分别为 15.7 和 7.2 个月, $HR=0.42, P<0.000 1$)^[56]。III 期 BRIGHT-2 研究中期分析显示,对于既往内分泌治疗进展的晚期乳腺癌患者,新型国产 CDK4/6 抑制剂 Bireociclib 联合氟维司群较安慰剂联合氟维司群 PFS 显著获益(分别为 12.94 和 7.29 个月, $HR=0.561, P=0.001 2$)^[57]。

随着 CDK4/6 抑制剂在一线的广泛使用,一系列研究也探索了 CDK4/6 抑制剂跨线使用。II 期

MAINTAIN 研究显示,对于在晚期阶段经哌柏西利或其他 CDK4/6 抑制剂治疗后进展的患者,继续使用瑞波西利联合内分泌治疗可以改善患者的 PFS (分别为 5.29 和 2.76 个月, $HR=0.57, P=0.006$)^[58]。

Ⅲ期 postMONARCH 研究显示,对于 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗后疾病进展的 HR 阳性 HER-2 阴性晚期乳腺癌患者,阿贝西利联合氟维司群较安慰剂联合氟维司群 PFS 获益(分别为 6.0 和 5.3 个月, $HR=0.73, P=0.02$)^[59]。但是,PACE 研究、PAMIRA 研究均未显示跨线使用 CDK4/6 抑制剂的获益。除此之外,上述研究均采用单纯内分泌治疗作为对照,跨线治疗能否优于内分泌联合其他靶向治疗的选择仍需进一步研究以证实其结论及筛选跨线使用的获益人群。

临床前研究表明,CDK4/6 抑制剂耐药也常伴随 PI3K/AKT/mTOR 信号传导通路的过度激活^[60-61]。Ⅲ期 BOLERO-2 研究证实,对非甾体类 AI 治疗失败的晚期乳腺癌患者,与依西美坦单药组比较,mTOR 抑制剂依维莫司联合依西美坦组患者的 PFS 明显延长(分别为 11.0 和 4.1 个月, $HR=0.38, P<0.0001$),但联合组患者的不良反应发生率较高^[62-63]。Ⅱ期 DESIREE 研究显示,采用依维莫司剂量递增方案,可以降低黏膜炎发生率且不影响疗效^[64]。依维莫司也可与来曲唑、他莫昔芬或氟维司群联合使用^[65-68]。回顾性研究表明,对于 HR 阳性的晚期乳腺癌患者,西罗莫司联合内分泌治疗的中位 PFS 同依维莫司联合内分泌治疗相似(分别为 4.9 和 5.5 个月, $HR=1.56, P=0.142$),提示西罗莫司代替依维莫司也是一个选择^[69]。

SOLAR-1 研究显示,对于既往内分泌治疗进展且存在 PIK3CA 突变的患者,与氟维司群单药治疗比较,PI3K 抑制剂 Alpelisib 联合氟维司群可显著延长患者的 PFS(分别为 11.0 和 5.7 个月, $HR=0.65, P<0.001$)^[70],且观察到了数值上的 OS 获益(分别为 39.3 和 31.4 个月, $HR=0.86, P=0.15$)^[71]。Ⅱ期 BYLieve 研究显示,在携带 PIK3CA 突变的 HR 阳性 HER-2 阴性晚期乳腺癌患者中,前线使用 CDK4/6 抑制剂联合 AI 治疗进展后接受 Alpelisib 联合氟维司群治疗 6 个月无进展生存率为 50.4%,中位 PFS 为 7.3 个月^[72]。Alpelisib 尚未在中国大陆上市。Ⅲ期 CAPItello-291 研究显示,在 69% 一线 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗进展的患者中,AKT 抑制剂卡匹色替联合氟维司群较安慰剂联合氟维司群治疗显著改善患者 PFS(分别为 7.2 和 3.6 个月, $HR=0.60,$

$95\% CI:0.51 \sim 0.71, P<0.001$),在 AKT 通路异常患者中观察到相对更明显的 PFS 获益(分别为 7.3 和 3.1 个月, $HR=0.50, 95\% CI:0.38 \sim 0.65, P<0.001$),该研究的中国队列与总人群具有一致获益^[73-74]。卡匹色替即将在我国获批。

表观遗传改变导致的基因异常表达与乳腺癌的疾病进展和对内分泌治疗的耐药性有关。ACE 研究显示,对于绝经后 HR 阳性 HER-2 阴性,既往他莫昔芬和(或)非甾体类 AI 治疗失败的晚期乳腺癌患者,与安慰剂联合依西美坦比较,组蛋白去乙酰化酶抑制剂西达本胺联合依西美坦可延长中位 PFS(分别为 7.4 和 3.8 个月, $HR=0.75, P=0.033$)^[75]。西达本胺联合 AI 已在中国获批该适应证。

ESR1 基因突变是 HR 阳性乳腺癌内分泌治疗耐药的另一重要原因^[76]。当前多项口服 SERD 新药单药或联合用药在 ESR1 突变、内分泌经治、转移性乳腺癌患者中积极探索,现阶段结果尚存争议。EMERALD 研究显示,Elacestrant 相较于氟维司群或 AI 显著 PFS 获益(分别为 3.8 和 1.9 个月, $HR=0.55, P=0.0005$)^[77]。在可及情况下,Elacestrant 是 ESR1 突变晚期乳腺癌患者的二线/三线治疗的合理选择。SERENA-2 研究显示,在 ESR1 突变亚组分析中 Camizestrant 组(包括 75 mg 及 150 mg)较氟维司群显著改善患者 PFS(分别为 8.0 和 2.2 个月, $HR=0.44, 95\% CI:0.28 \sim 0.68$)^[78]。当前仍有多项旨在研究口服 SERD 新药单药或联合用药二线治疗效果的Ⅲ期研究正在开展中,如 SERENA-6 研究及 EMBER-3 研究等。

新型内分泌药物的研发与上市不断延长了晚期乳腺癌患者的 PFS 和至化疗时间。对于不再适合内分泌治疗或需要快速减轻肿瘤负荷的患者,推荐使用化疗或新型 ADC 药物。一线原发内分泌耐药的患者,也可考虑化疗或新型 ADC 药物。化疗方案的选择应平衡疗效和不良反应,优先选择单药化疗,具体化疗原则和方案请参见本文第四部分。

根据 DESTINY-Breast04 研究结果,对于接受过一至二线化疗的 HR 阳性 HER-2 低表达患者(至少接受 1 种内分泌治疗后进展且不再从内分泌治疗中获益),接受 T-DXd 治疗较医师选择的化疗方案可以显著提高 PFS(分别为 10.1 和 5.4 个月, $HR=0.51, P<0.001$)和 OS(分别为 23.9 和 17.5 个月, $HR=0.64, P=0.003$)^[79]。目前 T-DXd 在中国已获批用于治疗既往在转移性疾病阶段接受过至少 1 种系统治疗的,或在辅助化疗期间或完成辅助化疗之

后 6 个月内复发的,不可切除或转移性 HER-2 低表达乳腺癌患者。随后,Ⅲ期 DESTINY-Breast06 研究结果显示,对于既往 CDK4/6 抑制剂联合内分泌一线治疗 6 个月内进展或者既往接受过至少两线内分泌疗法、HR 阳性/HER-2 低表达及 HER2-ultralow 晚期或转移性乳腺癌患者,T-DXd 较研究者选择的化疗(卡培他滨、紫杉醇或白蛋白紫杉醇)显著提高 PFS(分别为 13.2 和 8.1 个月,HR=0.63,P<0.000 1)^[34]。因此,HER-2 低表达,既往两线内分泌±靶向进展的患者,也可以考虑 T-DXd 治疗。

戈沙妥珠单抗是一种靶向人滋养层细胞表面抗原 2(trophoblast cell-surface antigen 2, TROP2)的 ADC 药物。Ⅲ期 TROPiCS-02 临床试验显示,在既往内分泌、CDK4/6 抑制剂及二至四线化疗等多线经治的 HR 阳性 HER-2 阴性晚期乳腺癌患者中,戈沙妥珠单抗较医师选择的单药化疗显示出 PFS(分别为 5.5 和 4.0 个月,HR=0.65,P=0.000 1)和 OS(分别为 14.5 和 11.2 个月,HR=0.79,P=0.01)获益^[35]。

Dato-DXd 是另一种靶向 TROP2 的 ADC 药物。

Ⅲ期 TROPION-Breast01 研究显示,在经治(内分泌治疗进展或不适合内分泌治疗,或既往接受过一至二线化疗)的无法手术或转移性 HR 阳性 HER-2 阴性乳腺癌患者中,Dato-DXd 组较研究者选择的化疗相比 PFS 显著获益(分别为 6.9 和 4.9 个月,HR=0.63,P<0.000 1),并且 Dato-DXd 组对比化疗组体现出明显的安全性优势(≥3 级治疗相关不良反应分别为 21% 和 45%)^[80]。

PARP 抑制剂是 gBRCA 基因突变的、不适合进一步内分泌治疗的 HR 阳性 HER-2 阴性晚期乳腺癌患者的合理选择之一^[81]。更多 PARP 抑制剂相关内容请参见本文第八部分。绝经后 HR 阳性 HER-2 阴性晚期乳腺癌患者的治疗方案见表 8。

2. 绝经前 HR 阳性 HER-2 阴性晚期乳腺癌患者的治疗选择

去势治疗包括手术去势(双侧卵巢切除)、药物去势(促性腺激素释放激素类似物)和放疗去势(通过盆腔放疗进行卵巢消融,失败率高,目前已不再常规应用)。如果促性腺激素释放激素类似物用于

表 8 绝经后 HR 阳性 HER-2 阴性晚期乳腺癌患者的治疗方案

治疗线数及患者类型	优先推荐	推荐	可选
一线			
未接受内分泌治疗	AI+CDK4/6 抑制剂(ⅠA)	氟维司群+CDK4/6 抑制剂(ⅡA)	(1)AI(ⅠA); (2)氟维司群(ⅠA)
原发性内分泌耐药	氟维司群+CDK4/6 抑制剂(ⅠA)	AI+CDK4/6 抑制剂(ⅠA)	(1)氟维司群+哌柏西利+Inavolisib(针对 PIK3CA 突变人群,ⅠB); (2)AI+依维莫司(ⅡB); (3)其他内分泌药物(ⅡB)
继发性内分泌耐药	AI+CDK4/6 抑制剂(ⅠA)	(1)氟维司群+CDK4/6 抑制剂(ⅠA); (2)AI+依维莫司(ⅠB)	(1)氟维司群(ⅡB); (2)AI+氟维司群(ⅡB); (3)氟维司群+哌柏西利+Inavolisib(针对 PIK3CA 突变人群,ⅠB)
二线及后线			
未经 CDK4/6 抑制剂治疗	(1)氟维司群+CDK4/6 抑制剂(ⅠA); (2)AI+CDK4/6 抑制剂(ⅠA)	(1)AI+依维莫司(ⅠB); (2)AI+组蛋白去乙酰化酶抑制剂(ⅠB); (3)PARP 抑制剂(针对 gBRCA 突变患者,ⅠB)	(1)氟维司群(ⅡB); (2)AI(ⅡB); (3)氟维司群+卡匹色替(针对 PIK3CA/ AKT1/PTEN 任一变异人群,ⅠA); (4)内分泌治疗+Alpelisib(针对 PIK3CA 突变人群,ⅠB); (5)化疗
CDK4/6 抑制剂经治	(1)内分泌治疗+依维莫司(ⅡA); (2)T-DXd(针对 HER-2 低表达人群,ⅠA)	(1)内分泌治疗+西达本胺(ⅡA); (2)内分泌治疗+另一种 CDK4/6 抑制剂(ⅡA); (3)氟维司群+卡匹色替(针对 PIK3CA/ AKT1/PTEN 任一变异人群,ⅠA); (4)化疗(ⅡA); (5)戈沙妥珠单抗(ⅠA)	(1)PARP 抑制剂(针对 gBRCA 突变患者,ⅠB); (2)内分泌治疗+Alpelisib(针对 PIK3CA 突变人群,ⅡA); (3)Dato-DXd(ⅡA); (4)Elacestrant(ⅡB)

注:HR 为激素受体;HER-2 为人表皮生长因子受体 2;CDK 为细胞周期蛋白依赖性激酶;AI 为芳香化酶抑制剂;PIK3CA 为磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基 α;AKT 为蛋白激酶 B;PTEN 为磷酸酶与张力蛋白同源物基因;gBRCA 为胚系乳腺癌易感基因;T-DXd 为德曲妥珠单抗

绝经前患者,应该持续给药,以持续抑制卵巢功能。对于需要长期进行卵巢功能抑制的患者,一种去势方法是否优于其他方法,需平衡患者保留生育能力的意愿、长期注射的依从性以及花费等。尤其是绝经前年轻乳腺癌患者,该人群对于治疗和预后有着相对更高的要求,如对于生育力保护及保留乳房外形需求更强,应与年龄稍大的绝经前和围绝经期女性采用不同的管理策略^[82]。对于不愿行去势治疗的患者,在排除选择性雌激素受体调节剂耐药的情况下,可考虑他莫昔芬或托瑞米芬治疗。

MONALEESA-7 是唯一一个针对晚期绝经前或围绝经期乳腺癌患者的大型 III 期临床研究,瑞波西利联合 AI 及卵巢功能抑制可以显著改善绝经前患者的 PFS(分别为 23.8 和 13.0 个月, $HR=0.553$, $P<0.0001$)和 OS(分别为 58.7 和 48 个月, $HR=0.76$);其中,亚洲人群的中位 PFS 达 30.4 个月,并可显著改善患者生活质量^[50]。

II 期 RIGHT Choice 研究显示,对绝经前/围绝经期且先前未接受过全身治疗的侵袭性(包括内脏危象)晚期 HR 阳性 HER-2 阴性乳腺癌患者,瑞波西利联合内分泌治疗对比医师选择的联合化疗 PFS 显著获益(分别为 24.0 和 12.3 个月, $HR=0.54$, $P=0.0007$)^[29]。提示对该类人群,化疗和 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗都是可选方案^[83]。

对于选择性雌激素受体调节剂治疗失败的绝经前晚期乳腺癌患者,II 期 MIRACLE 研究显示,依维莫司联合来曲唑较单纯来曲唑显著延长患者中位 PFS(分别为 19.4 和 12.9 个月, $HR=0.64$, $P=0.008$);来曲唑治疗组中有 53 例患者在疾病进展后交叉至依维莫司联合治疗组,获得额外 5.5 个月的 PFS(95% CI : 3.8 ~ 8.2 个月),OS 尚未到达^[68]。因此对于该类患者,来曲唑联合依维莫司也是合理的治疗选择。

六、HER-2 阳性晚期乳腺癌的治疗

(一)治疗原则

复发转移性乳腺癌患者应尽量再次检测 HER-2,以明确 HER-2 状态。对病情发展不符合原发灶 HER-2 状态特点的患者,更应重新检测 HER-2,尤其是转移灶的 HER-2 状态^[84]。对于 HER-2 阳性(免疫组化+++或++且荧光原位杂交检测显示 HER-2 基因扩增)的晚期乳腺癌患者,除非存在禁忌证,否则都应尽早开始抗 HER-2 治疗。

对停用曲妥珠单抗至复发间隔时间 > 12 个月的患者,首选基于曲妥珠单抗的双靶抗 HER-2 方案

联合化疗进行一线治疗,包括曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的双靶联合方案,以及曲妥珠单抗和吡咯替尼的双靶联合方案。而对停用曲妥珠单抗至复发间隔时间 ≤ 12 个月的患者,可推荐二线抗 HER-2 方案治疗;尽管抗 HER-2 治疗对于 HER-2 阳性复发转移性乳腺癌有一定疗效,但目前尚无大型 III 期试验支持豁免化疗的单纯抗 HER-2 治疗方案。

对于 HR 阳性 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者,如可以耐受化疗,推荐抗 HER-2 治疗联合化疗;如不适合化疗或进展缓慢者可选用抗 HER-2 治疗(优选双靶治疗)联合内分泌治疗^[85-87]。如一线化疗联合抗 HER-2 治疗获益且病情稳定者,可考虑内分泌联合抗 HER-2 治疗作为维持治疗。对于脑转移患者,基于前瞻性研究和荟萃分析结果,酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)类药物和 T-DXd 均可优先选择。详见脑转移患者治疗部分。HER-2 阳性晚期乳腺癌的治疗原则见表 9。

表 9 HER-2 阳性晚期乳腺癌的治疗原则

序号	基本内容
1	对于复发转移患者,建议针对转移灶行 HER-2 状态的再评估
2	HER-2 阳性患者应尽早开始抗 HER-2 治疗,除非存在治疗禁忌证
3	抗 HER-2 治疗的选择应考虑新辅助或辅助治疗时应用的药物种类和复发间隔
4	推荐抗 HER-2 治疗与化疗的联合治疗
5	HR 阳性 HER-2 阳性患者,如果不适合化疗或进展缓慢,可以考虑抗 HER-2 治疗联合内分泌治疗
6	支持将国内获批相关适应证的曲妥珠单抗生物类似物及皮下制剂用于乳腺癌的治疗

注:HER-2 为人表皮生长因子受体 2; HR 为激素受体

(二)治疗方案

1. 一线治疗:HER-2 阳性晚期乳腺癌,无论既往是否接受抗 HER-2 治疗,一线均应尽早开始抗 HER-2 治疗。应考虑既往治疗、患者耐受性、不良反应等,根据不同患者的情况选择相应的治疗方案。

一线抗 HER-2 治疗方案首选基于曲妥珠单抗的双靶方案联合紫杉类药物。CLEOPATRA 研究证实,在曲妥珠单抗联合紫杉类药物的基础上加用帕妥珠单抗,可进一步延长患者的 PFS(分别为 18.7 和 12.4 个月, $HR=0.69$, $P=0.008$)和 OS(分别为 57.1 和 40.8 个月, $HR=0.69$)^[88]。相似的结果在针对中国人群的 PUFFIN 研究和真实世界研究中亦得以验证^[89-90]。PHILA 研究证实,在曲妥珠单抗联合多西他赛的基础上加用吡咯替尼可进一步延长患者

的 PFS (分别为 24.3 和 10.4 个月, $HR=0.41, P<0.0001$)^[81,91]。基于该研究,吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛在中国获批用于 HER-2 阳性、晚期阶段未接受过抗 HER-2 治疗的复发或转移性乳腺癌。

除了紫杉类药物,曲妥珠单抗与其他单药化疗联合均被证实是有效且安全的,如艾立布林^[92]、长春瑞滨^[93]、卡培他滨^[94]、吉西他滨^[95-96]等。

患者接受抗 HER-2 治疗联合化疗时,应至少持续 6~8 个周期,具体疗程取决于疗效和患者的耐受程度。抗 HER-2 治疗的最佳持续时间尚不明确,如果没有出现疾病进展或不可耐受的不良反应,抗 HER-2 治疗可持续使用。如治疗后肿瘤完全缓解数年,也可考虑暂时中断治疗,待复发后再考虑抗 HER-2 治疗。

2. 二线及后线治疗:抗 HER-2 治疗失败后的患者,持续抑制 HER-2 通路可能给患者带来生存获益,应继续抗 HER-2 治疗。

T-DXd 在 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者中取得了令人鼓舞的疗效,DESTINY-Breast03 研究证实,对于曲妥珠单抗和紫杉类药物经治的 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者,T-DXd 较 T-DM1 组显著延长 PFS (分别为 29.0 和 7.2 个月, $HR=0.30, P<0.0001$) 并取得 OS 显著改善 (分别为 52.6 个月和 42.7 个月, $HR=0.73$), 客观缓解率 (objective response rate, ORR) 明显提高 (分别为 78.9% 和 36.9%, $P<0.001$)^[97-99]。目前 T-DXd 已在中国获批用于治疗既往接受过 1 种或 1 种以上抗 HER-2 药物治疗的不可切除或转移性 HER-2 阳性乳腺癌。

吡咯替尼联合卡培他滨对比拉帕替尼联合卡培他滨治疗曲妥珠单抗经治晚期患者的 PHOEBE 研究显示,吡咯替尼组相较于对照组显著延长患者的中位 PFS (分别为 12.5 和 6.8 个月, $HR=0.39$, 单侧 $P<0.0001$)^[100], OS 也有改善的趋势 (分别为 39.4 和 28.6 个月, $HR=0.78$, 单侧 $P=0.067$)^[101]。

EMILIA 研究显示,既往曲妥珠单抗联合紫杉醇治疗失败的 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者, T-DM1 相比拉帕替尼联合卡培他滨方案可以显著延长 PFS (分别为 9.6 和 6.4 个月, $HR=0.65, P<0.001$) 和 OS (分别为 30.9 和 25.1 个月, $HR=0.68, P=0.0006$)^[102]。基于该研究及中国桥接 ELAINA 研究, T-DM1 在中国已获批用于既往接受过曲妥珠单抗和紫杉烷类治疗的 HER-2 阳性晚期乳腺癌。

NALA 研究证实,奈拉替尼联合卡培他滨对比

拉帕替尼联合卡培他滨治疗既往经过二线及以上抗 HER-2 治疗的晚期患者,可以显著延长 PFS, 提高临床获益率,但 OS 并无显著获益^[103]。基于该研究,2020 年 2 月,美国食品药品监督管理局批准奈拉替尼联合卡培他滨用于相应适应证,但该疗法尚未在中国获批。HER2CLIMB 研究提示,对于曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和 T-DM1 经治人群,图卡替尼联合曲妥珠单抗和卡培他滨的疗效优于安慰剂联合曲妥珠单抗和卡培他滨,图卡替尼治疗组的患者在 PFS (分别为 7.8 和 5.6 个月, $HR=0.54, P<0.001$) 和 OS (分别为 24.7 和 19.2 个月, $HR=0.73, P=0.004$) 方面均能获益更多^[89,91,104-105]。HER2CLIMB-02 研究表明,在 T-DM1 基础上联合图卡替尼可显著改善晚期经治 HER-2 阳性乳腺癌患者的 PFS (分别为 9.5 和 7.4 个月, $HR=0.76, P=0.0163$)^[106-107]。图卡替尼尚未在中国获批上市。

伊尼妥单抗是中国自主研发的抗 HER-2 大分子单抗。HOPES 研究显示,在既往接受过 1 个或多个化疗方案的 HER-2 阳性转移性乳腺癌患者中,伊尼妥单抗联合长春瑞滨对比长春瑞滨单药可以显著延长 PFS (分别为 39.1 和 14.0 周, $HR=0.24, P<0.0001$)^[108]。伊尼妥单抗已在我国获批晚期 HER-2 阳性乳腺癌适应证。monarcHER 研究显示,相比化疗联合曲妥珠单抗,CDK4/6 抑制剂阿贝西利联合曲妥珠单抗和氟维司群可以延长晚期经治 HR 阳性 HER-2 阳性乳腺癌患者的 PFS (分别为 8.3 和 5.7 个月, $HR=0.72, P=0.078$)^[109]。因此对于部分 HR 阳性 HER-2 阳性晚期经治乳腺癌患者,在抗 HER-2 治疗联合内分泌治疗基础上可考虑增加 CDK4/6 抑制剂。

鼓励抗 HER-2 治疗多线失败后的患者参加临床试验。HER-2 阳性晚期乳腺癌的治疗方案见表 10。

七、三阴性晚期乳腺癌的治疗

(一) 治疗原则

目前只有 gBRCA1/2 基因突变具有临床应用和治疗价值,应尽可能早地进行检测,特别是年轻、有家族史的患者。体细胞 BRCA1/2 基因突变对乳腺癌的治疗意义有待于进一步研究,不推荐常规用于临床实践。

对于非 gBRCA 突变的三阴性晚期乳腺癌,目前没有证据支持使用不同或特定的治疗方案,针对 HER-2 阴性乳腺癌的化疗方案均可适用于此类乳腺癌的治疗。铂类对三阴性乳腺癌患者是一个重



表 10 HER-2 阳性晚期乳腺癌治疗方案

治疗线数	优先推荐	推荐	可选
一线	(1)曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+紫杉类化疗(I A); (2)曲妥珠单抗+吡咯替尼+紫杉类化疗(I A)	曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+非紫杉类化疗(II A)	(1)曲妥珠单抗+化疗(I B); (2)吡咯替尼+化疗(II A); (3)曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+内分泌治疗(针对 HR 阳性患者, I B)
二线	(1)T-DXd(I A); (2)吡咯替尼+卡培他滨(I A); (3)T-DM1(I B)	-	-
后线	T-DXd(I A)	(1)奈拉替尼+卡培他滨(I A); (2)曲妥珠单抗+化疗(I B); (3)伊尼妥单抗+化疗(II B); (4)吡咯替尼+化疗(II B); (5)曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+化疗(II B)	临床试验

注:HER-2 为人表皮生长因子受体 2; HR 为激素受体; T-DXd 为德曲妥珠单抗; - 为无数据

要的治疗选择, gBRCA 突变患者使用铂类疗效更优。PARP 抑制剂是 gBRCA 基因突变患者的合理选择, 目前尚无 PARP 抑制剂在中国获批相关适应证, 需与患者充分沟通后选择 PARP 抑制剂治疗, 或参与临床试验^[110-111]。

免疫检查点抑制剂联合化疗可以改善 PD-L1 阳性的三阴性晚期乳腺癌患者的生存, 需与患者充分沟通后选择免疫检查点抑制剂治疗。在免疫检查点抑制剂可及的情况下, 应采用可靠的方法检测及评估 PD-L1 表达, 选择高质量临床研究中应用并发表的免疫检查点抑制剂与化疗的联合治疗方案, 或参与临床试验。三阴性晚期乳腺癌的治疗原则见表 11。

(二)治疗方案

目前化疗仍是三阴性晚期乳腺癌患者的主要治疗方案。我国研究者的 III 期临床试验结果表明, 顺铂联合吉西他滨、顺铂联合白蛋白紫杉醇方案优于非铂类两药联合方案^[112-113]。

1. 一线治疗: 对于 PD-L1 阴性、gBRCA 突变患者, 含铂两药联合或者铂类单药方案为一线优先推荐方案; 对于 gBRCA 突变的患者, TNT 研究显示, 卡铂与多西他赛比较, 卡铂疗效更优^[114]。而在晚

期三阴性乳腺癌中, 国内最早开展的 II 期随机对照研究显示, 多西他赛联合顺铂方案与多西他赛联合卡培他滨方案相比能显著延长 PFS 和 OS, 随后在 CBCSG006 研究和 GAP 研究以及真实世界的研究也得到了进一步证实^[113, 115-117]。

PARP 抑制剂奥拉帕利是 gBRCA 基因突变的三阴性晚期乳腺癌患者一线可选方案。针对既往经蒽环类联合或不联合紫杉类药物治疗的患者, III 期 OlympiAD 研究证实奥拉帕利较化疗可显著延长患者的 PFS^[118], 改善生活质量, 且不良反应可耐受; 在整体治疗人群中, 未显示总生存获益(试验组和对照组的中位 OS 分别为 19.3 和 17.1 个月, HR=0.90, P=0.513); 但对于未接受化疗的患者, 奥拉帕利治疗组的中位 OS 长于化疗组(分别为 22.6 和 14.7 个月, HR=0.51, P=0.02)^[119]。

免疫检查点抑制剂联合化疗在 PD-L1 表达阳性的三阴性乳腺癌中显示出令人鼓舞的疗效, 可作为此类患者的可选方案。

KEYNOTE-355 研究表明, 对于 PD-L1 阳性(联合阳性分数 ≥ 10 分)的患者, 帕博利珠单抗联合化疗一线治疗的 PFS(分别为 9.7 和 5.6 个月, HR=0.65, P=0.001 2)和 OS(分别为 23.0 和 16.1 个月,

表 11 三阴性晚期乳腺癌治疗原则

序号	基本内容
1	晚期三阴性乳腺癌目前仍以化疗为主, 对于 gBRCA 突变的患者, 化疗药物选择铂类疗效更优
2	应尽早检测 gBRCA1/2 基因的突变状态, 尤其是年轻、有家族史的患者; 对于 gBRCA 突变的患者, PARP 抑制剂是合理的治疗选择
3	对于 PD-L1 阳性的患者, 免疫检查点抑制剂联合化疗是合理的治疗选择
4	对于接受一至二线化疗后的晚期三阴性/HER-2 低表达乳腺癌患者, ADC 类药物最佳给药顺序尚未确定, 戈沙妥珠单抗或 T-DXd 均可作为治疗选择

注: gBRCA 为胚系乳腺癌易感基因; PD-L1 为程序性死亡受体配体 1; HER-2 为人表皮生长因子受体 2; ADC 为抗体偶联; T-DXd 为德曲妥珠单抗

HR=0.73, $P=0.0093$)均优于单纯化疗组;亚组分析显示,联合阳性分数 10~19 分和 ≥ 20 分的患者具有一致的 PFS 和 OS 获益^[120-122]。

Ⅲ期 TORCHLIGHT 研究表明,对于 PD-L1 阳性、首诊Ⅳ期或复发转移性三阴性乳腺癌患者,特瑞普利单抗联合白蛋白紫杉醇较单纯化疗组一线治疗显著改善患者 PFS(分别为 8.4 和 5.6 个月, $HR=0.65$, $P=0.0102$)和 OS(分别为 32.8 和 19.5 个月, $HR=0.62$, $P=0.0148$)^[123]。

2. 二线及后线治疗:对于 gBRCA 突变晚期三阴性乳腺癌患者,一线如未使用含铂方案化疗,优先推荐含铂双药或者铂类单药方案,PARP 抑制剂为可选方案。除了奥拉帕利之外,新一代 PARP 抑制剂他拉唑帕利Ⅲ期 EMBRACA 研究结果显示,对于 gBRCA1/2 基因突变的 HER-2 阴性晚期乳腺癌患者,与标准化疗方案(卡培他滨、艾立布林、吉西他滨或长春瑞滨单药治疗)比较,他拉唑帕利可显著延长 PFS(分别为 8.6 和 5.6 个月, $HR=0.54$, $P<0.001$),未能改善 OS(19.3 和 19.5 个月, $HR=0.848$, $P=0.17$),但不良反应可耐受,且在患者报告结局方面优于化疗^[124-125]。他拉唑帕利在我国尚未上市。

此外,PARP 抑制剂联合含铂化疗可使 HER-2 阴性且 gBRCA 基因突变的晚期乳腺癌患者获益,BROCADE3 研究的结果证实,在卡铂联合紫杉醇的基础上加用 PARP 抑制剂维利帕尼,可以显著延长患者的 PFS(分别为 14.5 和 12.6 个月, $HR=0.71$, $P=0.0016$)^[126]。

PARP 抑制剂与铂类的对比、PARP 抑制剂联合铂类的最佳治疗方法(联用或序贯)以及 PARP 抑制剂在经铂类治疗进展的肿瘤中的疗效,这些问题的答案尚需进一步探索。在有更多的循证医学证据之前,建议在内脏危象或疾病进展迅速时初始治疗选择以铂类为主的化疗方案。

免疫检查点抑制剂帕博利珠单抗单药用于二线及以上治疗的 KEYNOTE-119 研究表明,帕博利珠单抗单药疗效并不优于化疗^[127]。多项免疫检查点抑制剂单药或联合 ADC 或者 PARP 抑制剂治疗晚期三阴性乳腺癌的研究也正在进行中。

对于非 gBRCA 突变的晚期三阴性乳腺癌患者,二线治疗可优先采用既往未使用的化疗药物,戈沙妥珠单抗可作为此类患者的推荐方案。Ⅲ期 ASCENT 临床试验中,戈沙妥珠单抗较医师选择的单药化疗可显著改善紫杉醇经治的、非脑转移的三阴性乳腺癌患者的 PFS(分别为 5.6 和 1.7 个月, $HR=$

0.41, $P<0.001$)和 OS(分别为 12.1 和 6.7 个月, $HR=0.48$, $P<0.001$)^[128]。戈沙妥珠单抗已在中国获批用于转移性三阴性乳腺癌的二线及以上治疗。

OptiTROP-Breast01 研究显示,对于既往至少接受过二线标准治疗(至少含 1 次晚期阶段的标准治疗)的不可切除的局部晚期或转移性三阴性乳腺癌患者,新型 TROP2 ADC 药物 SKB264 较医师选择的化疗, PFS 显著获益(分别为 6.7 和 2.5 个月, $HR=0.32$, $P<0.00001$)和 OS 获益(分别为未达到和 9.4 个月, $HR=0.53$, $P=0.0005$)^[129]。

DESTINY-Breast04 研究的三阴性乳腺癌亚组($n=58$)分析显示, T-DXd 治疗较医师选择的化疗方案同样显示出了 PFS(分别为 8.5 和 2.9 个月, $HR=0.46$, 95% $CI: 0.24 \sim 0.89$)和 OS(分别为 18.2 和 8.3 个月, $HR=0.48$, 95% $CI: 0.24 \sim 0.95$)改善^[79]。目前 T-DXd 在中国已获批用于经过一线系统治疗的 HER-2 低表达不可切除或转移性乳腺癌,其中包括三阴性乳腺癌 HER-2 低表达人群。

其他治疗方案包括化疗联合贝伐珠单抗、化疗联合 AKT 抑制剂。在化疗方案基础上加用贝伐珠单抗可改善转移性乳腺癌患者的 PFS,但 OS 并未改善^[130]。同时考虑到伴随的不良反应,贝伐珠单抗不推荐常规用于转移性乳腺癌患者。但对于多药耐药的患者,化疗联合贝伐珠单抗可能为患者带来一定的治疗获益,三阴性乳腺癌患者在治疗药物有限的情况下,可选择化疗联合贝伐珠单抗。三阴性晚期乳腺癌的治疗方案见表 12。

八、转移病灶管理

(一)骨转移

对于转移性乳腺癌,骨是最常见的转移部位,约占所有转移性乳腺癌患者的 60%~75%^[131-132]。对于骨转移的诊断和评估,详见晚期乳腺癌肿瘤评估原则部分。CT 骨窗是骨转移的首选检查,一旦患者出现骨痛、病理性骨折、碱性磷酸酶升高、脊髓压迫或脊神经根压迫、高钙血症等临床表现,应进一步检查明确骨转移范围及程度。对于脊椎受累患者,优先推荐 MRI。

骨转移患者中最常见的亚型是 HR 阳性 HER-2 阴性乳腺癌,约占 64.4%^[131]。HR 阳性 HER-2 阴性仅骨转移患者仍可以从 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗中获益^[36,133]。

乳腺癌骨转移综合治疗的主要目标是控制肿瘤进展、预防及治疗骨相关事件、缓解疼痛、恢复功能、改善生活质量、延长生命^[134]。应以全身治疗为

表 12 三阴性晚期乳腺癌治疗方案

治疗线数及患者类型	优先推荐	推荐	可选
一线			
PD-L1 阳性	免疫检查点抑制剂+化疗(I A)	-	-
PD-L1 阴性、非gBRCA 突变	联合或单药化疗(I A)	-	-
PD-L1 阴性、gBRCA 突变	联合或单药含铂化疗(I A)	PARP 抑制剂(I B)	-
二线及后线			
非gBRCA 突变	联合或单药化疗(I A)	戈沙妥珠单抗(I B)	SKB264(I B)
gBRCA 突变	联合或单药含铂化疗(I A)	PARP 抑制剂(I B)	(1)戈沙妥珠单抗(I B); (2)SKB264(I B)
HER-2 低表达	-	T-DXd(I B)	-

注:PD-L1 为程序性死亡受体配体 1; gBRCA 为胚系乳腺癌易感基因; HER-2 为人表皮生长因子受体 2; T-DXd 为德曲妥珠单抗; - 为无数据

主,骨调节剂(双膦酸盐、地舒单抗)可以预防和治疗骨相关事件,应作为乳腺癌骨转移治疗的基本用药,即使全身疾病进展也应继续应用^[135],直至患者不能耐受。一般建议每个月 1 次,最佳持续时间尚不明确。对于骨转移病变稳定者,连用 1~2 年后可考虑改为每 3 个月 1 次^[136]。对于孤立性骨转移,目前尚未确定骨调节剂的最佳给药时间和持续时间。Ⅲ期 136 研究结果表明,在乳腺癌骨转移患者中,地舒单抗较唑来膦酸显著延长首次骨相关事件的时间^[93,135,137-139]。对有骨转移相关事件风险的患者,尽早辅以骨调节剂治疗。对没有风险的患者,例如单纯胸骨转移、单纯肋骨转移、单纯成骨转移患者,可暂缓骨调节剂治疗。

对骨转移引起持续性或局限性疼痛的患者,需进行影像学评估以确定是否即将出现或已经出现病理性骨折。对可能出现或者已经发生骨骨折的骨转移患者,需要进行矫形评估,后续的治疗选择可考虑先手术固定再做局部放疗。如果没有明确的骨折风险,放疗可作为治疗选择。如怀疑患者出现脊髓受压引起的神经系统症状和体征,应立即行 MRI 检查,对肿瘤急症进行充分的评估。优选考虑进行手术减压治疗,如果没有可行的减压固定方法,放疗可作为治疗选择^[140]。骨转移放疗的剂量需要根据治疗目的、转移灶邻近器官的放疗剂量耐受情况来决定照射总剂量和分次剂量。小的转移灶在技术条件允许的前提下,可以谨慎选择立体定向放射治疗,获得更高的生物等效剂量,以提高局部控制率。

在乳腺癌患者中,颌骨坏死总体发病率为 8.8%,其中仅接受地舒单抗治疗的患者发病率为 11.6%,仅接受双膦酸盐治疗的患者为 2.8%,而先使用双膦酸盐后使用地舒单抗治疗的患者组发病率为 16.3%^[141]。发生下颌骨坏死的危险因素包括

患者基线的口腔健康状态和治疗期间的口腔操作。因此,在双膦酸盐或地舒单抗治疗前应推荐患者进行牙科检查,并且尽可能避免治疗期间行牙科手术或口腔内有创操作^[142]。双膦酸盐和地舒单抗对骨吸收的抑制有可能引起低钙血症,地舒单抗更为明显,需引起关注,在治疗期间应监测血钙浓度、肌酐、磷、镁水平^[143]。对于骨转移病灶的疗效评估,需再次强调骨扫描不能作为骨转移病灶疗效评估标准,CT 评价疗效也需要谨慎,特别是对于治疗有效的成骨性修复患者。应综合患者整体情况进行判断,详见晚期乳腺癌肿瘤评估原则。骨转移的管理原则见表 13。

(二)脑转移

约 20%~35% 的晚期乳腺癌患者可发生中枢神经系统转移^[144]。HER-2 阳性和三阴性分子亚型脑转移发生率较高,三阴性乳腺癌脑转移多发生于病程的早期,HER-2 阳性乳腺癌的脑转移可发生在病程的任何阶段^[145],对于高危 HER-2 阳性和三阴性乳腺癌患者在随访中可考虑进行头部 MRI 检查。

脑转移的诊断可依据头部增强 MRI,如需与其他脑肿瘤进行鉴别,可进行脑部病灶活检或切除,并确认分子分型。在出现任何提示脑部受累的神经系统症状(如新发头痛、不明原因的恶心或呕吐,或运动或感觉功能变化)时,可考虑进行头部 MRI 检查。脑转移诊断确立后,需要根据患者的一般情况、预期生存、颅外病灶的控制情况、脑转移灶的数目、部位、占位效应和手术风险等选择合理的局部治疗(放疗或手术)和支持治疗,并在此基础上,根据原发肿瘤的分子分型继续给予全身抗肿瘤治疗。对于预后较差的患者,如卡氏功能状态评分(Karnofsky performance status, KPS) < 70 分、颅外病灶未控制、缺乏有效的全身治疗手段,可选择最佳支持治疗,根据病情需要联合或不联合放疗^[146]。

表 13 晚期乳腺癌骨转移的管理原则

序号	基本内容
1	HR 阳性 HER-2 阴性乳腺癌是最常见出现骨转移的分子亚型
2	乳腺癌骨转移综合治疗的主要目标是控制肿瘤进展、预防及治疗骨相关事件、缓解疼痛、恢复功能、改善生活质量、延长生命
3	对于骨转移患者,应以全身抗肿瘤治疗为主,对有骨转移相关事件风险的患者,尽早辅以骨调节剂治疗
4	应动态评估病理性骨折的风险,必要时给予手术或放疗
5	脊髓受压为肿瘤急症,应立即通过 MRI 评估,并优选手术减压治疗
6	骨转移放疗的剂量需要根据转移灶部位、邻近器官、疼痛程度以及是否再次治疗来决定
7	双膦酸盐和地舒单抗治疗均可能引起下颌骨坏死,应注意患者口腔健康状态,避免治疗期间的口腔操作;治疗期间应监测血钙浓度、肌酐、磷、镁水平
8	骨扫描不能作为骨转移疗效评估的依据,应根据 CT 骨窗进行评估

注:HR 为激素受体;HER-2 为人表皮生长因子受体 2

1. 局部治疗

(1) 有症状脑转移:需要尽早开始局部治疗,如手术和/或放疗。

①手术:脑转移灶 1~2 个、转移灶较大有明显占位效应时,首选手术,手术切除转移灶是缓解症状的最快最有效的方式。术后给予瘤床立体定向外科 (stereotactic radiosurgery, SRS) 或全脑放疗 (whole brain radiotherapy, WBRT)。手术切除+放疗和单纯手术相比可以提高局部控制率, WBRT 还降低 2/3 的远处颅内新发转移率^[147]。但 WBRT 比瘤床放疗增加认知功能损伤风险。

②放疗:不可手术者或无手术指征者,选用放疗。放疗方案取决于转移灶个数和大小。脑转移灶 1~4 个、且单个肿瘤最大径 < 3 或 4 cm, 或脑转移灶 > 4 个、但总体积较小 (如 < 7 ml), 首选 SRS 或分次立体定向放疗 (fractionated stereotactic radiosurgery, FSRS)。脑转移灶较多时,如 > 4 个, 选用 WBRT。如果海马无受侵、且预期生存 ≥ 4 个月, WBRT 时可以考虑进行海马保护, 以降低认知障碍发生风险。

(2) 无症状脑转移:需个体化考量。

①HER-2 阳性患者,经多学科综合讨论并结合患者意愿,可考虑在密切随访下使用具有中枢活性的抗 HER-2 药物治疗而推迟放疗。

②KPS ≤ 50 分,或 KPS ≤ 70 分、无有效的全身治疗时,不考虑放疗。

③其他情况 (如一般情况好、具备有效的全身治疗、HER-2 阴性),放疗原则同有症状脑转移。

(3) 广泛性/弥漫性脑转移: WBRT 加用美金刚回避/不回避海马,或有条件的推荐 SRS/FSRS。

(4) 脑膜转移:需完善全脊髓 MRI 增强排除合并脊膜转移,推荐 WBRT 加用美金刚。

2. 药物治疗

推荐在脑转移患者中首先遵循原发肿瘤的分

子分型而继续抗肿瘤全身治疗,尤其是接受过 WBRT 后的患者,因为血脑屏障的破坏程度更高,从全身治疗中的获益可能更高。在此基础上,尤其对于脑膜转移的患者,可综合考虑药物透过血脑屏障的能力。

(1) 单克隆抗体: WBRT 和脑转移瘤对血脑屏障的影响可能会增加曲妥珠单抗的通过性,从而发挥抗 HER-2 治疗作用。回顾性研究显示, HER-2 阳性稳定性脑转移患者在脑放疗的基础上持续抗 HER-2 治疗可以有效改善患者的 1 年生存率^[148]。CEREBEL 研究表明,曲妥珠单抗与拉帕替尼预防脑转移的效果差异无统计学意义,但曲妥珠单抗能够带来更多的生存获益^[149]。

(2) TKI: HER2CLIMB 研究表明,对于合并脑转移的 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者,在卡培他滨和曲妥珠单抗的基础上联合图卡替尼可以显著延长颅内 (central nervous system, CNS) PFS (CNS-PFS; 分别为 9.9 和 4.2 个月, $HR=0.39, P<0.001$) 和 OS (分别为 21.6 和 12.5 个月, $HR=0.60, P<0.001$), 且稳定性脑转移亚组 (CNS-PFS 分别为 13.9 和 5.6 个月, $HR=0.41, P=0.014$; OS 分别为 21.6 和 16.4 个月, $HR=0.70, P=0.16$) 和活动性脑转移亚组 (CNS-PFS 分别为 9.6 和 4.0 个月, $HR=0.34, P<0.001$; OS 分别为 21.4 和 11.8 个月, $HR=0.52, P<0.001$) 具有一致的获益^[150]。图卡替尼在中国尚未获批。PERMEATE 单臂 II 期研究表明,对于合并活动性脑转移的 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者,吡咯替尼联合卡培他滨治疗的颅内 ORR (CNS-ORR) 在未经放疗的脑转移患者和放疗后进展的脑转移患者中分别为 74.6% 和 42.1%, PFS 分别为 10.9 和 5.7 个月, OS 分别为 35.9 和 30.6 个月^[151-152]。BROPTIMA 研究表明,对于合并脑转移的 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者 (75% 为有症状脑转移), 在吡咯替尼和卡培他滨



的基础上联合脑部放疗的 CNS-ORR 达 85%, CNS-PFS 达 18 个月^[153]。ZN-A-1041-101 研究显示, 选择性靶向 HER-2 的 TKI, ZN-1041 显示出良好的颅内抗肿瘤活性, 其与卡培他滨及曲妥珠单抗联用, 颅内客观缓解率 (intracranial objective response rate, IC-ORR) 为 64.9%, 颅内疾病控制率 (intracranial disease control rate, IC-DCR) 为 91.9%; 且患者耐受性良好, 没有 ≥ 3 级腹泻的报告^[154]。相关 II 期研究正在进行中。上述研究提示, TKI 可作为 HER-2 阳性乳腺癌脑转移患者的治疗选择。HER2CLIMB-02 研究亚组分析表明, 对于合并脑转移的 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者 (46.2% 为活动性脑转移), T-DM1 联合图卡替尼相较于于单用 T-DM1, 延长了患者的 PFS (分别为 7.8 和 5.7 个月, $HR=0.64$)^[106, 135]。提示 TKI 联合 ADC 治疗 HER-2 阳性乳腺癌脑转移患者的可行性。

(3) ADC 药物: KAMILLA 研究表明, T-DM1 治疗 HER-2 阳性脑转移患者 PFS 为 5.5 个月, OS 为 18.9 个月^[155]。DESTINY-Breast12 研究表明, T-DXd 在基线存在脑转移的 HER-2 阳性转移性乳腺癌患者中显示出良好疗效, CNS-ORR 为 71.7%, 中位 PFS 为 17.3 个月^[156]。上述研究提示, ADC 药物也可作为 HER-2 阳性乳腺癌脑转移患者的治疗选择。

(4) HER-2 阴性乳腺癌: 单纯化疗药物治疗效果不佳, 化疗药物如优替德隆等有与其他药物联合的小样本研究取得初步疗效, 但数据有限, 有待 III 期临床试验进一步验证^[157-158]。ESG401-101 研究显示, 抗 TROP2 ADC 药物 ESG401 在 HER-2 阴性乳腺癌脑转移患者显示出初步疗效, 颅内病灶完全缓解率为 18%、IC-ORR 为 41%、IC-DCR 达 76%, 总体疗效响应与颅内表现一致^[159]。

脑膜转移目前尚缺乏标准治疗方法。小样本研究结果提示, 某些情况下或可考虑鞘内化疗、T-DXd 治疗或鞘内双靶治疗^[160]。

脑转移患者治疗后, 定期复查头部增强 MRI, 首次复查于局部治疗后 1 个月, 之后每 3 个月 1 次, 并根据病情变化调整复查频率, 三阴性和 HER-2 阳性乳腺癌可适当增加头部 MRI 检查频率。晚期乳腺癌患者脑转移的管理原则见表 14。

(三) 胸壁复发

由于存在同时发生远处转移的风险, 患者应接受全面评估, 包括胸、腹、骨的相关影像学检查。在可行并且可以达到 R0 切除和并发症低的情况下, 应手术切除胸壁复发灶。既往未接受放疗者, 可行局部区域放疗。放疗除了照射复发灶外, 对复发间隔短的患者, 还需要对高危的区域进行预防照射。既往接受过放疗者, 应该根据第一程放疗的部位、剂量、周围正常组织的耐受剂量、复发间隔时间、患者对第一程放疗的不良反应以及有无可替代治疗等情况, 综合考虑是否适合再程放疗。再程放疗时, 为了减少不良反应, 一般只照射复发肿瘤局部瘤床, 不做大范围的预防照射。除局部治疗外 (手术+放疗), 若存在远处转移, 应行全身治疗 (化疗、靶向、内分泌治疗等)。HR 阴性者, 局部或区域治疗后接受化疗可改善长期生存。HR 阳性者, 局部或区域治疗后接受内分泌治疗可改善长期生存。全身治疗应评估肿瘤生物学特征、既往治疗、无病间期、患者因素 (合并症、体力状态等)。不适合接受根治性局部治疗的患者, 姑息性全身治疗应遵循转移性乳腺癌治疗的原则, 可考虑接受姑息性局部治疗。

九、男性晚期乳腺癌的治疗

男性乳腺癌指特发于男性乳腺的原发癌, 是一种少见疾病, 约占所有乳腺癌的 1%^[161]。目前尚不仅针对男性晚期乳腺癌的随机临床试验, 近年来, 越来越多临床研究的人组标准已不限于女性乳腺癌患者。目前男性晚期乳腺癌的相关数据多来自回顾性病例分析或真实世界数据。

表 14 晚期乳腺癌脑转移的管理原则

序号	基本内容
1	脑转移的诊断可依据头部增强 MRI, 必要时可进行活检以明确诊断
2	如有任何提示脑部受累神经系统症状, 可考虑进行头部 MRI 检查
3	脑转移确诊后, 应联合应用局部治疗和全身治疗, 对于 HER-2 阳性无症状脑转移患者, 可以在密切随访下考虑使用具有中枢活性的抗 HER-2 药物治疗而推迟放疗
4	脑转移的局部治疗取决于患者预后、体力状况、有无症状、能否切除、转移灶数量和大小等
5	推荐遵循原发肿瘤的分子分型继续全身治疗, 考虑药物透过血脑屏障的能力
6	脑转移患者治疗后, 应根据病情变化复查头部增强 MRI

注: HER-2 为人表皮生长因子受体 2



1. 内分泌治疗: 男性乳腺癌的 HR 阳性率 > 90%^[162], 男性晚期乳腺癌的内分泌治疗策略均借鉴于女性乳腺癌的治疗。他莫昔芬是标准推荐。对于需要接受 AI 治疗的男性晚期乳腺癌患者, 需要联合促黄体激素释放激素激动剂或睾丸切除术治疗, 因为 AI 的治疗可能会通过负反馈机制引起雄激素和卵泡刺激素升高, 且男性患者体内部分雌激素来源于睾丸。单独 AI 治疗(不联合促黄体生成素释放激素类似物)所致的男性雌激素水平的降低比例仅为 50% ~ 70%, 而女性可达 95% 以上; 男性乳腺癌的雄激素受体(androgen receptor, AR) 阳性率达到 95%, 睾丸切除术是有效的治疗方案, 术后肿瘤缓解率为 32% ~ 67%^[163]。

2. 全身化疗: 鉴于大部分男性乳腺癌患者至少存在 1 种 HR 阳性, 全身化疗通常用于内分泌耐药、ER 阴性或肿瘤负荷较大时。治疗方案参考女性, 通常优先采用单药序贯而非联合方案化疗。在一项纳入 23 例男性转移性乳腺癌的多中心病例报道中, 48% 的患者使用艾立布林治疗有效, 总体耐受性良好^[164]。

3. 靶向治疗: 基于临床研究及真实世界证据, 推荐 CDK4/6 抑制剂联合 AI 或氟维司群作为 HR 阳性 HER-2 阴性男性晚期乳腺癌患者重要的治疗选择, 需同时联合促黄体激素释放激素激动剂或睾丸切除术治疗。HER-2 阳性在男性乳腺癌中很少见, 男性晚期乳腺癌患者使用抗 HER-2 治疗的情况仅限于病例报道^[165-167], 对于部分男性晚期乳腺癌患者, 使用曲妥珠单抗可缓解症状, 延长生存时间。其他靶向治疗在男性乳腺癌中的疗效尚不明确, 但考虑到靶向治疗在女性乳腺癌中的巨大益处, 以及没有任何生物学理论阐述对于靶向治疗的反应存在性别差异, 故目前建议在 HER-2、PD-L1、PIK3CA、gBRCA 突变状态指导下靶向治疗, 可以用于男性晚期乳腺癌, 适应证和治疗方案与女性乳腺癌相同^[168-169]。男性晚期乳腺癌的治疗原则见表 15。

十、支持治疗

晚期乳腺癌患者的预期寿命有限, 生活质量尤

为重要。自患者诊断为晚期乳腺癌之日起, 应积极关注患者乳腺癌伴随疾病和治疗相关的躯体和心理健康状况, 并给予个性化的支持治疗, 有效管理不良事件、改善患者生活质量, 可以考虑配合中医药治疗减轻相关症状。在国家癌症中心、国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会等单位的共同指导下, 中国乳腺癌患者报告结局(Patient-reported outcomes, PROs)评价标准专委会成立, 于 2023 年 2 月发布了首个中国自主研发《NCC-BC-A(中国晚期乳腺癌 PROs 量表)》, 推动“以患者为中心”治疗理念在晚期乳腺癌领域的践行。建议采用该患者报告结局量表作为患者常规临床诊疗的一部分, 以便记录患者全面的健康状况和主观的疾病体验^[170]。

对于晚期乳腺癌常见的疾病伴随症状, 如疲乏、呼吸困难等, 应密切观察, 加强管理。建议采用适当的患者报告结局量表评估恶性肿瘤相关性疲劳, 通过非药物治疗(例如运动)进行干预, 必要时采用药物干预。如患者出现呼吸困难, 需明确病因, 包括胸腔积液、肺栓塞、心功能不全、贫血等, 并给予相应的对症治疗。晚期乳腺癌常见的治疗药物相关不良反应及管理原则见表 16。

晚期乳腺癌的多种治疗方案均可导致雌激素缺乏, 进而引发患者的更年期症状, 如潮热、盗汗、睡眠障碍、关节痛、抑郁等。不推荐采用激素替代疗法管理更年期症状。如严重影响生活质量, 应在与患者充分沟通的前提下, 将是否使用激素替代疗法的决定权交给患者^[171-172]。对于尚不严重的更年期症状, 心理调节、体育锻炼和认知行为疗法是有效的干预措施, 可以作为非药物治疗选择^[173-177]。潮热症状可考虑文拉法辛、奥昔布宁、加巴喷丁和可乐定治疗^[178-181]。睡眠障碍可尝试褪黑素治疗^[182-183]。在采用药物治疗更年期症状时, 必须谨慎考虑是否存在药物相互作用, 以指导治疗选择。对于这些疾病本身或治疗引起的症状, 也可以考虑中医药及针灸等治疗^[184]。

晚期乳腺癌患者经常会存在性健康问题, 例如性欲丧失、性交困难等, 需给予关注。性交困难通

表 15 男性晚期乳腺癌的治疗原则

序号	基本内容
1	男性晚期乳腺癌的内分泌治疗策略均借鉴于女性乳腺癌的治疗。对于需要接受 AI 治疗的男性晚期乳腺癌患者, 需要联合促黄体激素释放激素激动剂或睾丸切除术治疗
2	全身化疗通常用于内分泌耐药或肿瘤负荷较大的患者, 优先采用单药序贯而非联合方案化疗
3	男性晚期乳腺癌的靶向治疗, 包括抗 HER-2 治疗、CDK4/6 抑制剂治疗等, 均可参考女性乳腺癌

注: AI 为芳香化酶抑制剂; HER-2 为人表皮生长因子受体 2; CDK 为细胞周期蛋白依赖性激酶

表 16 晚期乳腺癌常见的治疗药物相关不良反应及管理原则

治疗药物	常见不良反应	管理原则
CDK4/6 抑制剂	中性粒细胞减少、胃肠道不良反应、肝功能异常、皮肤不良反应等	(1) 中性粒细胞减少: 监测血常规、必要时停药、粒细胞集落刺激因子支持治疗; (2) 腹泻: 患者宣教、指导记录排便情况、适当增加液体摄入、调整饮食, 必要时对症止泻治疗
PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制剂	高血糖、皮疹、腹泻、非感染性肺炎等	(1) 高血糖: 识别高危患者、监测血糖、依据指南对血糖异常患者进行管理、必要时内分泌科会诊; (2) 口腔黏膜炎: 注意口腔卫生、使用含类固醇的漱口水和牙膏、必要时剂量调整
酪氨酸激酶抑制剂	腹泻、药物性肝损伤、恶心、呕吐、皮肤不良反应、心脏不良反应和口腔黏膜炎等	腹泻: 充分宣教、指导饮食等、必要时预防性使用洛哌丁胺、对症止泻治疗
组蛋白去乙酰化酶抑制剂	血液学异常、代谢及营养物质异常、胃肠道反应及乏力等	血液学异常: 可酌情给予对症处理、减量或暂停用药等
ADC 类药物	中性粒细胞减少、贫血、心脏不良反应、肝脏不良反应、胃肠道反应、神经不良反应、输注反应等	(1) 血小板减少: 密切监测、大多数血小板减少可通过暂停、减量或终止 ADC 药物治疗后恢复正常、必要时对症治疗; (2) 肺部不良反应: 一旦怀疑为 ADC 类药物相关肺炎, 应根据严重程度分级管理, 必要时予以皮质类固醇治疗; (3) 眼部不良反应: 人工泪液、自体血清滴眼液等、必要时终止治疗、若加重或出现 ≥2 级不良反应需请眼科会诊
免疫检查点抑制剂	皮肤不良反应、内分泌不良反应、肝脏不良反应、心脏不良反应、肺不良反应、肾不良反应、输注反应等	(1) 皮肤不良反应: 早期识别、对症治疗 (如抗组胺药、皮肤类固醇)、必要时皮质类固醇治疗; (2) 内分泌不良反应: 加强患者宣教、密切关注临床症状、定期复查相关激素及影像学检查、内分泌科会诊; (3) 心脏不良反应: 建议所有可疑及确诊的心脏不良反应均暂停相关治疗、心内科会诊、必要时皮质类固醇治疗
化疗药物	骨髓抑制、肝脏不良反应、消化道反应、肺不良反应、外周神经不良反应等	(1) 外周神经不良反应: 在化疗期间穿戴手套和袜子可能有助于降低外周神经不良反应的发生率和严重程度; (2) 手足综合征: 患者宣教、穿着舒适的鞋子以避免摩擦和发热、尿素霜或软膏进行手足皮肤护理、补充维生素 B6

注: CDK 为细胞周期蛋白依赖性激酶; AKT 为蛋白激酶 B; ADC 为抗体偶联

常由阴道干燥引起, 治疗阴道干燥和疼痛的首选是不含激素的润滑剂^[185-187]。如果不含激素的制剂无效, 可使用含低剂量雌激素的局部用药物^[188-192]。对于尚未绝经的乳腺癌患者, 推荐选择不含激素的高效避孕方式, 并充分告知在接受乳腺癌治疗期间的妊娠风险。

晚期乳腺癌患者的妊娠管理较为复杂, 需进行多学科讨论, 特别是在妊娠早期或中期阶段诊断为 HER-2 阳性的晚期乳腺癌。目前所有可用的全身治疗中, 只有化疗可在妊娠中期或晚期安全地使用。对于最终治疗方案的决策, 应充分告知所选治疗方案、对患者生存和胎儿健康的潜在影响。在必要情况下, 需终止妊娠。晚期乳腺癌的支持治疗原则见表 17。

十一、总结

晚期乳腺癌的治疗是一个复杂的过程, 应综合考虑肿瘤本身、患者状态及现有治疗手段等多种因素。一、二线治疗的临床研究数据较多, 方案也相对规范, 后线治疗因缺乏高水平的循证医学证据, 现有的治疗推荐仍存在一定局限性。在过去几十年间, 乳腺癌辅助治疗发生了实质性的改变, 使得

表 17 晚期乳腺癌的支持治疗原则

序号	基本内容
1	应在患者确诊为晚期乳腺癌后, 立即启动个体化、全方位的支持治疗
2	鼓励应用患者报告结局量表收集患者主观的疾病体验
3	对于晚期乳腺癌常见的伴随疾病和治疗相关症状, 应密切观察, 加强管理
4	更年期症状和性健康问题对生活质量的负面影响不容忽视, 应予以关注
5	不建议采用激素替代疗法管理更年期症状, 但最终决定权在患者手中
6	晚期乳腺癌患者的妊娠管理较为复杂, 需进行多学科讨论

晚期乳腺癌在既往治疗背景和耐药机制方面发生相应改变, 导致以往的研究结果可能不适合目前的治疗情况。因此, 亟需开展设计良好、高质量的临床试验, 以寻求晚期乳腺癌的最优治疗策略和最佳药物选择 (包括给药剂量、给药方案和疗效预测的标志物等), 同时应基于“以患者为中心”治疗理念, 关注患者报告结局, 并积极推广多学科综合治疗理念, 给予更精确、个体化的治疗方案, 并将研究结果推广至临床实践, 从而优化晚期乳腺癌患者的治疗, 最终延长患者的生存时间, 提高患者的生活质量。

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 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)

顾问组成员 宋尔卫(中山大学孙逸仙纪念医院乳腺外科)、邵志敏(复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科)、任国胜(重庆医科大学附属第一医院内分泌乳腺外科)、江泽飞(解放军总医院肿瘤医学部)、吴炅(复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科)

专家组成员(按姓氏汉语拼音字母排序) 蔡莉(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院乳腺内科)、陈佳艺(上海交通大学医学院附属瑞金医院放疗科)、崔久嵬(吉林大学第一医院肿瘤科)、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乳腺病区)、付丽(上海临床研究中心病理科)、耿翠芝(河北医科大学第四医院乳腺外科)、巩平(石河子大学医学院第一附属医院肿瘤内科)、管晓翔(南京医科大学第一附属医院肿瘤内科)、胡夕春(复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、黄建(浙江大学医学院附属第二医院肿瘤外科)、金锋(中国医科大学附属第一医院乳腺科)、李国辉(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剂科)、李慧慧(山东省肿瘤医院乳腺内科)、李静(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影像科)、李曼(大连医科大学附属第二医院肿瘤内科)、厉红元(重庆医科大学附属第一医院内分泌乳腺外科)、廖宁(广东省人民医院乳腺科)、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)、刘新兰(宁夏医科大学附属医院肿瘤内科)、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)、陆劲松(上海交通大学医学院附属仁济医院乳腺外科)、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)、莫钦国(广西医科大学附属肿瘤医院乳腺外科)、欧阳取长(湖南省肿瘤医院乳腺内科)、潘跃银(安徽省立医院肿瘤化疗科)、史艳侠(中山大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、史业辉(天津市肿瘤医院肿瘤内科)、宋张骏(陕西省肿瘤医院乳腺中心)、孙涛(辽宁省肿瘤医院肿瘤内科)、滕月娥(中国医科大学附属第一医院肿瘤内科)、佟仲生(天津市肿瘤医院肿瘤内科)、王海波(青岛大学医学院附属医院乳腺外科)、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(中山大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、王涛(解放军总医院肿瘤医学部)、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)、王晓稼(浙江省肿瘤医院肿瘤内科)、王永胜(山东省肿瘤医院乳腺外科)、王玉(山西省肿瘤医院放疗科)、王中华(复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科)、吴新红(湖北省肿瘤医院乳腺外科)、熊慧华(华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤内科)、闫敏(郑州大学附属肿瘤医院 河南省肿瘤医院乳腺内科)、杨谨(西安交通大学附属第一医院肿瘤内科)、杨俊兰(解放军总医院肿瘤内科)、杨碎胜(甘肃省肿瘤医院乳腺外科)、殷咏梅(江苏省人民医院肿瘤科)、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)、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特需医疗部)、曾晓华(重庆大学附属肿瘤医院乳腺肿瘤中心)、张钢龄(包头肿瘤医院乳腺外科)、张剑(复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、张瑾(天津市肿瘤医院乳腺肿瘤科)、张频(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)、张清媛(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、赵达(兰州大学第一医院肿瘤内科)、赵久达(青海大学附属医院肿瘤内科)、赵卫红(解放军总医院肿瘤医学部)、周易冬(北京协和医院乳腺外科)

执笔人 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乳腺病区)、李逸群(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] 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会, 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会. 中国晚期乳腺癌规范诊疗指南(2022版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(12): 1262-1287. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20221007-00680.
- [2] 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.
- [3] Benitez Fuentes JD, Morgan E, de Luna Aguilar A, et al. Global stage distribution of breast cancer at diagnosis: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Oncol, 2024, 10(1):71-78. DOI:10.1001/jamaoncol.2023.4837.
- [4] Coles CE, Earl H, Anderson BO, et al. The Lancet breast cancer commission[J]. Lancet, 2024, 403(10439):1895-1950. DOI:10.1016/S0140-6736(24)00747-5.
- [5] Eubank WB, Mankoff D, Bhattacharya M, et al. Impact of FDG PET on defining the extent of disease and on the treatment of patients with recurrent or metastatic breast cancer[J]. AJR Am J Roentgenol, 2004, 183(2): 479-486. DOI:10.2214/ajr.183.2.1830479.
- [6] 中国抗癌协会骨肿瘤和骨转移瘤专业委员会. 乳腺癌骨转移临床诊疗专家共识[J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(13): 660-669. DOI:10.12354/j.issn.1000-8179.2022.20211783.
- [7] Oberts CC, Daffner RH, Weissman BN, et al. ACR appropriateness criteria on metastatic bone disease[J]. J Am Coll Radiol, 2010, 7(6): 400-409. DOI: 10.1016/j.jacr.2010.02.015.
- [8] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247. DOI:10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- [9] Hamaoka T, Costelloe CM, madewell JE, et al. Tumour response interpretation with new tumour response criteria vs the World Health Organization criteria in patients with bone-only metastatic breast cancer[J]. Br J Cancer, 2010, 102(4):651-657. DOI:10.1038/sj.bjc.6605546.
- [10] Cook GJ, Azad GK, Goh V. Imaging bone metastases in breast cancer: staging and response assessment[J]. J Nucl

- Med, 2016, 57(Suppl 1): 27s-33s. DOI: 10.2967/jnumed.115.157867.
- [11] Valero VV, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Locally advanced breast cancer[J]. *Oncologist*, 1996, 1(1&2):8-17.
- [12] Sinacki M, Badzio A, Wełnicka-Jaśkiewicz M, et al. Pattern of care in locally advanced breast cancer: focus on local therapy[J]. *Breast*, 2011, 20(2): 145-150. DOI: 10.1016/j.breast.2010.08.008.
- [13] Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(7): 609-618. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70166-9.
- [14] Newman LA, Hunt KK, Buchholz T, et al. Presentation, management and outcome of axillary recurrence from breast cancer[J]. *Am J Surg*, 2000, 180(4): 252-256. DOI: 10.1016/s0002-9610(00)00456-6.
- [15] Hortobagyi GN. Multidisciplinary management of advanced primary and metastatic breast cancer[J]. *Cancer*, 1994, 74(Suppl 1): 416-423. DOI: 10.1002/cncr.2820741329.
- [16] Neuman HB, Morrogh M, Gonen M, et al. Stage IV breast cancer in the era of targeted therapy: does surgery of the primary tumor matter? [J]. *Cancer*, 2010, 116(5):1226-1233. DOI:10.1002/cncr.24873.
- [17] Soran A, Dogan L, Isik A, et al. The effect of primary surgery in patients with de novo stage IV breast cancer with bone metastasis only (Protocol BOMET MF 14-01): a multi-center, prospective registry study[J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(9): 5048-5057. DOI:10.1245/s10434-021-09621-8.
- [18] 王圆媛, 王海波. IV期乳腺癌局部治疗研究进展与解析[J]. *中华实验外科杂志*, 2022, 39(4):613-616. DOI:10.3760/cma.j.cn421213-20210821-01244.
- [19] 沈依哲, 郭宝良. 初诊IV期乳腺癌的局部治疗研究进展[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2019, 33(6):575-578. DOI:10.11904/j.issn.1002-3070.2019.06.020.
- [20] Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5) [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(12):1623-1649. DOI:10.1016/j.annonc.2020.09.010.
- [21] Lan B, Abudurehijimu NLP, Zhang JY, et al. Clinical features and prognostic factors for extracranial oligometastatic breast cancer in China[J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(11):3199-3205. DOI:10.1002/ijc.33152.
- [22] Harrow S, Palma DA, Olson R, et al. Stereotactic radiation for the comprehensive treatment of oligometastases (SABR-COMET): extended long-term outcomes[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2022, 114(4): 611-616. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2022.05.004.
- [23] Tsai CJ, Yang JT, Shaverdian N, et al. Standard-of-care systemic therapy with or without stereotactic body radiotherapy in patients with oligoprogressive breast cancer or non-small-cell lung cancer (Consolidative Use of Radiotherapy to Block [CURB] oligoprogression): an open-label, randomised, controlled, phase 2 study[J]. *Lancet*, 2024, 403(10422): 171-182. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01857-3.
- [24] Chmura SJ, Winter KA, Woodward WA, et al. NRG-BR002: a phase II R/III trial of standard of care systemic therapy with or without stereotactic body radiotherapy (SBRT) and/or surgical resection (SR) for newly oligometastatic breast cancer (NCT02364557) [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(Suppl 16): 1007. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.1007.
- [25] Gennari A, Stockler M, Puntoni M, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(16):2144-2149. DOI:10.1200/JCO.2010.31.5374.
- [26] Wang XJ, Huang J, Shao XY, et al. Hormone therapy (HT) brings more survival benefits than capecitabine (CAP) as maintenance therapy following the 1st-line chemotherapy in HR+/HER2-ABC/MBC: update primary endpoint of OVERSTEP (ZJCHBC001)[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(Suppl 4): P1-17-04. DOI:10.1158/1538-7445.SABCS21-P1-17-04.
- [27] Xu F, Zheng QF, Xia W, et al. A phase II study of fulvestrant 500 mg as maintenance therapy in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative patients with advanced breast cancer after first-line chemotherapy[J]. *Oncologist*, 2021, 26(5): e742-e748. DOI:10.1002/onco.13614.
- [28] 国家卫生健康委合理用药专家委员会. 乳腺癌合理用药指南[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- [29] Lu YS, Mahidin EIBM, Azim H, et al. Final results of RIGHT choice: ribociclib plus endocrine therapy versus combination chemotherapy in premenopausal women with clinically aggressive hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(23): 2812-2821. DOI:10.1200/JCO.24.00144.
- [30] Costanza ME, Berry D, Henderson IC, et al. Amonafide: an active agent in the treatment of previously untreated advanced breast cancer: a cancer and leukemia group B study (CALGB 8642)[J]. *Clin Cancer Res*, 1995, 1(7):699-704.
- [31] Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2) [J]. *Breast*, 2014, 23(5):489-502. DOI: 10.1016/j.breast.2014.08.009.
- [32] Parnes HL, Cirrincione C, Aisner J, et al. Phase III study of cyclophosphamide, doxorubicin, and fluorouracil (CAF) plus leucovorin versus CAF for metastatic breast cancer: cancer and leukemia group B 9140[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(9):1819-1824. DOI:10.1200/JCO.2003.05.119.
- [33] Sbitti Y, Slimani K, Debbagh A, et al. Visceral crisis means short survival among patients with luminal a metastatic breast cancer: a retrospective cohort study[J]. *World J Oncol*, 2017, 8(4):105-109. DOI:10.14740/wjon1043w.
- [34] Curigliano G, Hu X, Dent RA, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs physician's choice of chemotherapy (TPC) in patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) -low or HER2-ultralow metastatic breast cancer (mBC) with prior endocrine therapy (ET): primary results from DESTINY-Breast06 (DB-06)[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(Suppl 17):LBA1000. DOI:10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA1000.
- [35] Rugo HS, Bardia A, Marmé F, et al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2023,

- 402(10411): 1423-1433. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01245-X.
- [36] Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(10): 942-950. DOI: 10.1056/NEJMoa2114663.
- [37] Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(6): 514-524. DOI: 10.1056/NEJMoa1911149.
- [38] Verma S, O'shaughnessy J, Burris HA, et al. Health-related quality of life (HRQoL) of postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with ribociclib+ letrozole: results from MONALEESA-2[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 170(3): 535-545. DOI:10.1007/s10549-018-4769-z.
- [39] Janni W, Alba E, Bachelot T, et al. First-line ribociclib plus letrozole in postmenopausal women with HR+, HER2-advanced breast cancer: tumor response and pain reduction in the phase 3 MONALEESA-2 trial[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 169(3): 469-479. DOI: 10.1007/s10549-017-4658-x.
- [40] Fasching PA, Beck JT, Chan A, et al. Ribociclib plus fulvestrant for advanced breast cancer: health-related quality-of-life analyses from the MONALEESA-3 study[J]. *Breast*, 2020, 54: 148-154. DOI: 10.1016/j.breast.2020.09.008.
- [41] Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer[J]. *NPJ Breast Cancer*, 2019, 5: 5. DOI:10.1038/s41523-018-0097-z.
- [42] Zhang P, Zhang QY, Tong ZS, et al. Dapiciclib plus letrozole or anastrozole versus placebo plus letrozole or anastrozole as first-line treatment in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer (DAWNA-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(6):646-657. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00172-9.
- [43] Neven P, Fasching P, Chia S, et al. LBA4-Updated overall survival (OS) results from the first-line (1L) population in the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with ribociclib (RIB)+ fulvestrant (FUL)[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(Suppl 3):S194-S223. DOI: 10.1016/annonc.annonc894.
- [44] Goetz M, Toi M, Huober J, et al. LBA15 MONARCH 3: interim overall survival (OS) results of abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (pts) with HR+, HER2-advanced breast cancer (ABC) [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(Suppl 7):S1384. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.08.009.
- [45] Slamon DJ, Diéras V, Rugo HS, et al. Overall survival with palbociclib plus letrozole in advanced breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(9): 994-1000. DOI: 10.1200/JCO.23.00137.
- [46] Llombart-Cussac A, Pérez-García JM, Bellet-Ezquerria M, et al. Abstract RF01-03: PARSIFAL-LONG: extended follow-up of hormone receptor-positive/HER2-negative advanced breast cancer patients treated with fulvestrant and palbociclib vs. letrozole and palbociclib in the PARSIFAL study[J]. *Cancer Res*, 2024, 84(Suppl 9): RF01-03. DOI:10.1158/1538-7445.SABCS23-RF01-03.
- [47] Juric D, Kalinsky K, Turner NC, et al. First-line inavolisib/placebo + palbociclib + fulvestrant (Inavo/Pbo+Palbo+ Fulv) in patients (pts) with PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, HER2-negative locally advanced/metastatic breast cancer who relapsed during/within 12 months (mo) of adjuvant endocrine therapy completion: INAVO120 phase III randomized trial additional analyses [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(Suppl 16):1003. DOI:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.1003.
- [48] Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(5):435-444. DOI:10.1056/NEJMoa1201622.
- [49] Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2016, 388(10063): 2997-3005. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32389-3.
- [50] Lu YS, Im SA, Colleoni M, et al. Updated overall survival of ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in pre- and perimenopausal patients with HR+/HER2-advanced breast cancer in monaleesa-7: a phase III randomized clinical trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(5): 851-859. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-21-3032.
- [51] Sledge GW, Toi M, Neven P, et al. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy-MONARCH 2: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(1): 116-124. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.4782.
- [52] Slamon DJ, Neven P, Chia SKL, et al. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with HR+/HER2-advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) ± ribociclib (RIB) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(Suppl 15):1001. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1001.
- [53] Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(20):1926-1936. DOI: 10.1056/NEJMoa1810527.
- [54] Cristofanilli M, Rugo HS, Im SA, et al. Overall survival (OS) with palbociclib (PAL) + fulvestrant (FUL) in women with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): updated analyses from PALOMA-3[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(Suppl 15):1000. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1000.
- [55] Zhang QY, Sun T, Yin YM, et al. MONARCH plus: abemaciclib plus endocrine therapy in women with HR+/HER2-advanced breast cancer: the multinational randomized phase III study[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12: 1758835920963925. DOI:10.1177/1758835920963925.
- [56] Xu BH, Zhang QY, Zhang P, et al. Dapiciclib versus placebo plus fulvestrant in HR+/HER2- advanced breast cancer that relapsed or progressed on previous endocrine therapy (DAWNA-1): a multicenter, randomized, phase 3 study[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(Suppl 15): 1002. DOI:



- 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1002.
- [57] Wang JY, Zhang QY, Li HP, et al. Bireociclib plus fulvestrant for advanced HR+/HER2- breast cancer progressing after endocrine therapy: interim analysis of a phase 3 trial (BRIGHT-2) [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(Suppl 16): 1058. DOI:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.1058.
- [58] Kalinsky K, Accordino MK, Chiuzan C, et al. A randomized, phase II trial of fulvestrant or exemestane with or without ribociclib after progression on anti-estrogen therapy plus cyclin-dependent kinase 4/6 inhibition (CDK 4/6i) in patients (pts) with unresectable or hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative metastatic breast cancer (MBC): MAINTAIN trial[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(Suppl 17): abstr LBA1004. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1004.
- [59] Kalinsky K, Bianchini G, Hamilton EP, et al. Abemaciclib plus fulvestrant vs fulvestrant alone for HR+ , HER 2-advanced breast cancer following progression on a prior CDK4/6 inhibitor plus endocrine therapy: primary outcome of the phase 3 postMONARCH trial[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(Suppl 17): LBA1001. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA1001.
- [60] O'Brien NA, McDermott MSJ, Conklin D, et al. Targeting activated PI3K/mTOR signaling overcomes acquired resistance to CDK4/6-based therapies in preclinical models of hormone receptor-positive breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*, 2020, 22(1): 89. DOI: 10.1186/s13058-020-01320-8.
- [61] Costa C, Wang Y, Ly A, et al. PTEN loss mediates clinical cross-resistance to CDK4/6 and PI3K α inhibitors in breast cancer[J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(1): 72-85. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-0830.
- [62] Pritchard KI, Burris HA, Ito Y, et al. Safety and efficacy of everolimus with exemestane vs. exemestane alone in elderly patients with HER2-negative, hormone receptor-positive breast cancer in BOLERO-2[J]. *Clin Breast Cancer*, 2013, 13(6): 421-432. e8. DOI: 10.1016/j.clbc.2013.08.011.
- [63] Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis [J]. *Adv Ther*, 2013, 30(10): 870-884. DOI: 10.1007/s12325-013-0060-1.
- [64] Loibl S, Schmidt M, Lübbe K, et al. A multicenter, randomized, double-blind, phase II study to evaluate the tolerability of an induction dose escalation of everolimus in patients with metastatic breast cancer (mBC) (DESIREE) [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(Suppl 5): S1283-1346. DOI:10.1016/annonc/annonc741.
- [65] Kornblum N, Zhao FM, Manola J, et al. Randomized phase II trial of fulvestrant plus everolimus or placebo in postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer resistant to aromatase inhibitor therapy: results of PrE0102 [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(16): 1556-1563. DOI:10.1200/JCO.2017.76.9331.
- [66] Bachelot T, Bourcier C, Cropet C, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(22): 2718-2724. DOI:10.1200/JCO.2011.39.0708.
- [67] Royce M, Bachelot T, Villanueva C, et al. Everolimus plus endocrine therapy for postmenopausal women with estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: a clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(7): 977-984. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.0060.
- [68] Fan Y, Sun T, Shao ZM, et al. Effectiveness of adding everolimus to the first-line treatment of advanced breast cancer in premenopausal women who experienced disease progression while receiving selective estrogen receptor modulators: a phase 2 randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(10): e213428. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.3428.
- [69] Yi ZB, Liu BL, Sun XY, et al. Safety and efficacy of sirolimus combined with endocrine therapy in patients with advanced hormone receptor-positive breast cancer and the exploration of biomarkers [J]. *Breast*, 2020, 52: 17-22. DOI:10.1016/j.breast.2020.04.004.
- [70] André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(20): 1929-1940. DOI:10.1056/NEJMoa1813904.
- [71] André F, Ciruelos EM, Juric D, et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1 [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(2): 208-217. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.11.011.
- [72] Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, et al. Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(4): 489-498. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00034-6.
- [73] Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, et al. Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(22): 2058-2070. DOI: 10.1056/NEJMoa2214131.
- [74] Hu XC, Zhang QY, Sun T, et al. LBA5 Capivasertib (C) + fulvestrant (F) for patients (pts) with aromatase inhibitor (AI)-resistant HR+/HER2-advanced breast cancer (ABC): phase III CAPItello-291 trial Chinese cohort [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S1485-S1486. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.187.
- [75] Jiang ZF, Li W, Hu XC, et al. Tucidostat plus exemestane for postmenopausal patients with advanced, hormone receptor-positive breast cancer (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(6): 806-815. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30164-0.
- [76] 巨淑慧, 庞嘉越成, 皮浩, 等. ESR1 基因突变在雌激素受体阳性转移性乳腺癌中的研究进展 [J]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2023, 17(1): 40-43. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2023.01.008.
- [77] Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) versus standard endocrine therapy for estrogen receptor-positive, human

- epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from the randomized phase III EMERALD trial[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(28):3246-3256. DOI:10.1200/JCO.22.00338.
- [78] Oliveira M, Pominchuk D, Hamilton EP, et al. Clinical activity of camizestrant, a next-generation SERD, versus fulvestrant in patients with a detectable ESR1 mutation: exploratory analysis of the SERENA-2 phase 2 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(Suppl 16): 1066. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.1066.
- [79] Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(1): 9-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2203690.
- [80] Bardia A, Jhaveri K, Kalinsky K, et al. TROPION-Breast01: datopotamab deruxtecan vs chemotherapy in pre-treated inoperable or metastatic HR+/HER2- breast cancer[J]. *Future Oncol*, 2024, 20(8): 423-436. DOI: 10.2217/fon-2023-0188.
- [81] Morganti S, Marra A, De Angelis C, et al. PARP inhibitors for breast cancer treatment: a review[J]. *JAMA Oncol*, 2024, 10(5):658-670. DOI:10.1001/jamaoncol.2023.7322.
- [82] 中国临床肿瘤学会乳腺癌专业委员会, 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中华医学会外科学分会乳腺外科学组. 中国年轻乳腺癌诊疗专家共识(2022)[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(6): 387-403. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20220907-01895.
- [83] Lu YS, Mahidin E, Azim H, et al. Abstract GS1-10: primary results from the randomized Phase II RIGHT choice trial of premenopausal patients with aggressive HR+/HER2- advanced breast cancer treated with ribociclib + endocrine therapy vs physician's choice combination chemotherapy[J]. *Cancer Res*, 2023, 85(Suppl 5):GS1-10. DOI:10.1158/1538-7445.SABCS22-GS1-10.
- [84] Fabi A, Di Benedetto A, Metro G, et al. HER2 protein and gene variation between primary and metastatic breast cancer: significance and impact on patient care[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(7): 2055-2064. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1920.
- [85] Yuan ZY, Huang JJ, Hua X, et al. Trastuzumab plus endocrine therapy or chemotherapy as first-line treatment for metastatic breast cancer with hormone receptor-positive and HER2-positive: the sysucc-002 randomized clinical trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(Suppl 15):1003. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1003.
- [86] Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(33):5529-5537. DOI:10.1200/JCO.2008.20.6847.
- [87] Johnston S, Pippen J, Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(33): 5538-5546. DOI:10.1200/JCO.2009.23.3734.
- [88] Swain SM, Miles D, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4): 519-530. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30863-0.
- [89] Polito L, Shim J, Hurvitz SA, et al. Real-world first-line use of pertuzumab with different taxanes for human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: a comparative effectiveness study using US electronic health records[J]. *JCO Oncol Pract*, 2023, 19(7): 435-445. DOI:10.1200/OP.22.00565.
- [90] Xu BH, Li W, Zhang QY, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for Chinese patients with previously untreated HER2-positive locally recurrent or metastatic breast cancer (PUFFIN): a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 182(3):689-697. DOI:10.1007/s10549-020-05728-w.
- [91] Ma F, Yan M, Li W, Ouyang QC. Pyrotinib versus placebo in combination with trastuzumab and docetaxel as first line treatment in patients with HER2 positive metastatic breast cancer (PHILA): randomised, double blind, multicentre, phase 3 trial[J]. *BMJ*, 2023, 383: e076065. DOI:10.1136/bmj-2023-076065.
- [92] Yamashita T, Saji S, Takano T, et al. Trastuzumab and pertuzumab in combination with eribulin mesylate or a taxane as first-line chemotherapeutic treatment for HER2-positive, locally advanced or metastatic breast cancer: results of a multicenter, randomized, non-inferiority phase 3 trial in Japan (JBCRG-M06/EMERALD) [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(Suppl 16): 1007. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.1007.
- [93] Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(3):264-271. DOI:10.1200/JCO.2010.30.8213.
- [94] Minckwitz GV, Bois AD, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(12):1999-2006. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.6618.
- [95] Yardley DA, Burris HA, Hanson S, et al. Weekly gemcitabine and trastuzumab in the treatment of patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer[J]. *Clin Breast Cancer*, 2009, 9(3): 178-183. DOI: 10.3816/CBC.2009.n.029.
- [96] Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(14):1273-1283. DOI:10.1056/NEJMoa0910383.
- [97] Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2023, 401(10371): 105-117. DOI:10.1016/S0140-6736(22)02420-5.
- [98] Cortés J, Hurvitz SA, Im SA, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer: long-term survival analysis of the DESTINY-Breast03 trial[J]. *Nat Med*, 2024, 30(8):2208-2215. DOI:10.1038/s41591-024-03021-7.



- [99] Cortés J, Kim SB, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(12):1143-1154. DOI: 10.1056/NEJMoa2115022.
- [100] Xu BH, Yan M, Ma F, et al. Pyrotinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (PHOEBE): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(3):351-360. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30702-6.
- [101] Xu BH, Yan M, Ma F, Hu XC. Abstract GS3-02: updated overall survival (OS) results from the phase 3 PHOEBE trial of pyrotinib versus lapatinib in combination with capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(Suppl 2):GS3-02. DOI:10.1158/1538-7445.SABCS21-GS3-02.
- [102] Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(19):1783-1791. DOI:10.1056/NEJMoa1209124.
- [103] Saura C, Oliveira M, Feng YH, et al. Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in her2-positive metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: phase III nala trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(27):3138-3149. DOI:10.1200/JCO.20.00147.
- [104] Curigliano G, Mueller V, Borges V, et al. Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(3):321-329. DOI:10.1016/j.annonc.2021.12.005.
- [105] Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(7):597-609. DOI: 10.1056/NEJMoa1914609.
- [106] Hurvitz S, Loi S, O'Shaughnessy J, et al. Abstract GS01-10: HER2CLIMB-02: randomized, double-blind phase 3 trial of tucatinib and trastuzumab emtansine for previously treated HER2-positive metastatic breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2024, 84(Suppl 9): GS01-10. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS23-GS01-10.
- [107] Xu BH, Yan M, Ma F, et al. LBA19 pyrotinib or placebo in combination with trastuzumab and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (PHILA): a randomized phase III trial[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(Suppl 7):S1387. DOI:10.1016/j.annonc.2022.08.014.
- [108] 边莉, 徐兵河, 邸立军, 等. 重组抗HER2人源化单克隆抗体联合长春瑞滨治疗HER2阳性转移性乳腺癌随机对照III期临床研究[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(30):2351-2357. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20200116-00105.
- [109] Tolaney SM, Wardley AM, Zambelli S, et al. Abemaciclib plus trastuzumab with or without fulvestrant versus trastuzumab plus standard-of-care chemotherapy in women with hormone receptor-positive, HER2-positive advanced breast cancer (monarchHER): a randomised, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(6):763-775. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30112-1.
- [110] Tan T], Sammons S, Im YH, et al. Phase II DORA study of olaparib with or without durvalumab as a chemotherapy-free maintenance strategy in platinum-pretreated advanced triple-negative breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(7):1240-1247. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-23-2513.
- [111] Morganti S, Marra A, De Angelis C, et al. PARP inhibitors for breast cancer treatment: a review[J]. *JAMA Oncol*, 2024, 10(5):658-670. DOI:10.1001/jamaoncol.2023.7322.
- [112] Hu XC, Zhang J, Xu BH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus paclitaxel plus gemcitabine as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (CBCSG006): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(4):436-446. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70064-1.
- [113] Wang BY, Sun T, Zhao YN, et al. A randomized phase 3 trial of gemcitabine or nab-paclitaxel combined with cisplatin as first-line treatment in patients with metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):4025. DOI:10.1038/s41467-022-31704-7.
- [114] Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT trial[J]. *Nat Med*, 2018, 24(5):628-637. DOI:10.1038/s41591-018-0009-7.
- [115] Fan Y, Xu BH, Yuan P, et al. Docetaxel-cisplatin might be superior to docetaxel-capecitabine in the first-line treatment of metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(5):1219-1225. DOI:10.1093/annonc/mds603.
- [116] Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(7):1541-1547. DOI: 10.1093/annonc/mdy155.
- [117] Chen YM, Guan Y, Wang JY, et al. Platinum-based chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer: a multicenter real-world study in China[J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(12):3490-3499. DOI:10.1002/ijc.33175.
- [118] Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(6):523-533. DOI: 10.1056/NEJMoa1706450.
- [119] Robson ME, Tung N, Conte P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(4):558-566. DOI:10.1093/annonc/mdz012.
- [120] Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial[J]. *Lancet*, 2020, 396(10265):1817-1828. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32531-9.
- [121] Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. Abstract GS1-02: final results of KEYNOTE-355: randomized, double-blind, phase 3 study of pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(Suppl 4):GS1-02. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS21-GS1-02.
- [122] Rugo H, Cortés J, Cescon D, et al. KEYNOTE-355: final results from a randomized, double-blind phase III study

- of first-line pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for metastatic TNBC[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(Suppl 5):S1283-S1346. DOI:10.1016/annonc/annonc741.
- [123] Jiang ZF, Ouyang QC, Sun T, et al. Toripalimab plus nab-paclitaxel in metastatic or recurrent triple-negative breast cancer: a randomized phase 3 trial[J]. *Nat Med*, 2024, 30(1):249-256. DOI:10.1038/s41591-023-02677-x.
- [124] Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(8): 753-763. DOI: 10.1056/NEJMoa1802905.
- [125] Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(11):1526-1535. DOI:10.1016/j.annonc.2020.08.2098.
- [126] Diéras V, Han HS, Kaufman B, et al. Veliparib with carboplatin and paclitaxel in BRCA-mutated advanced breast cancer (BROCADE3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(10):1269-1282. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30447-2.
- [127] Winer EP, Lipatov O, Im SA, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-119): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(4):499-511. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30754-3.
- [128] Bardia A, Rugo HS, Tolaney SM, et al. Final results from the randomized phase III ASCENT clinical trial in metastatic triple-negative breast cancer and association of outcomes by human epidermal growth factor receptor 2 and trophoblast cell surface antigen 2 expression[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(15):1738-1744. DOI:10.1200/JCO.23.01409.
- [129] Xu BH, Yin YM, Fan Y, et al. Sacituzumab tirumotecan (SKB264/MK-2870) in patients (pts) with previously treated locally recurrent or metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): results from the phase III OptiTROP-Breast01 study[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(Suppl 16):104. DOI:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.104.
- [130] Rossari JR, Metzger-Filho O, Paesmans M, et al. Bevacizumab and breast cancer: a meta-analysis of first-line phase III studies and a critical reappraisal of available evidence[J]. *J Oncol*, 2012, 2012: 417673. DOI: 10.1155/2012/417673.
- [131] Wang R, Zhu YY, Liu XX, et al. Clinicopathological features and survival outcomes of patients with different metastatic sites in stage IV breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1):1091. DOI:10.1186/s12885-019-6311-z.
- [132] 孟祥瑞, 宋三泰. 乳腺癌骨转移药物治疗的疗效评价及分类处理[J]. *中华肿瘤杂志*, 2017, 39(3): 161-165. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2017.03.001.
- [133] Rugo HS, Finn RS, Diéras V, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 174(3):719-729. DOI:10.1007/s10549-018-05125-4.
- [134] 闫敏, 宋三泰, 江泽飞, 等. 乳腺癌骨转移内分泌治疗与化疗的对比研究[J]. *中华肿瘤杂志*, 2004, 26(3): 177-180. DOI:10.3760/j.issn:0253-3766.2004.03.015.
- [135] Wong MH, Stockler MR, Pavlakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 15(2):CD003474. DOI:10.1002/14651858.CD003474.pub3.
- [136] Shapiro CL, Moriarty JP, Dusetzina S, et al. Cost-effectiveness analysis of monthly zoledronic acid, zoledronic acid every 3 months, and monthly denosumab in women with breast cancer and skeletal metastases: CALGB 70604 (Alliance) [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(35): 3949-3955. DOI:10.1200/JCO.2017.73.7437.
- [137] Pang LL, Gan C, Xu J, et al. Bone metastasis of breast cancer: molecular mechanisms and therapeutic strategies [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(23): 5727. DOI: 10.3390/cancers14235727.
- [138] Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(35): 5132-5139. DOI:10.1200/JCO.2010.29.7101.
- [139] Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(19): 4265-4274. DOI:10.1200/JCO.2005.04.173.
- [140] George R, Jeba J, Ramkumar G, et al. Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, (4):CD006716. DOI:10.1002/14651858.CD006716.pub2.
- [141] Brunner C, Arvandi M, Marth C, et al. Incidence of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with breast cancer during a 20-year follow-up: a population-based multicenter retrospective study[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42:JCO2400171. DOI:10.1200/JCO.24.00171.
- [142] Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws[J]. *Ann Intern Med*, 2006, 144(10): 753-761. DOI: 10.7326/0003-4819-144-10-200605160-00009.
- [143] Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(9): 1125-1132. DOI:10.1200/JCO.2010.31.3304.
- [144] Chen TW, Dai MS, Tseng LM, et al. Whole-brain radiotherapy alone vs preceded by bevacizumab, etoposide, and cisplatin for untreated brain metastases from breast cancer: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2024, 10(3): 325-334. DOI:10.1001/jamaoncol.2023.5456.
- [145] Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. 1st international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1) [J]. *Breast*, 2012, 21(3): 242-252. DOI: 10.1016/j.breast.2012.03.003.
- [146] Ramakrishna N, Anders CK, Lin NU, et al. Management of advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: ASCO guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(23): 2636-2655. DOI:10.1200/JCO.22.00520.



- [147] Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial[J]. *JAMA*, 1998, 280(17): 1485-1489. DOI:10.1001/jama.280.17.1485.
- [148] Karam I, Hamilton S, Nichol A, et al. Population-based outcomes after brain radiotherapy in patients with brain metastases from breast cancer in the pre-trastuzumab and trastuzumab eras[J]. *Radiat Oncol*, 2013, 8: 12. DOI: 10.1186/1748-717X-8-12.
- [149] Pivot X, Manikhas A, Żurawski B, et al. CEREBEL (EGF111438): a phase III, randomized, open-label study of lapatinib plus capecitabine versus trastuzumab plus capecitabine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(14): 1564-1573. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.1794.
- [150] Lin NU, Murthy RK, Abramson V, et al. Tucatinib vs placebo, both in combination with trastuzumab and capecitabine, for previously treated ERBB2 (HER 2) -positive metastatic breast cancer in patients with brain metastases: updated exploratory analysis of the HER2CLIMB randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(2):197-205. DOI:10.1001/jamaoncol.2022.5610.
- [151] Yan M, Ouyang QC, Sun T, et al. Pyrotinib plus capecitabine for patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastases (PERMEATE trial): overall survival results from a multicenter, single-arm, two-cohort, phase 2 trial[J]. *EclinicalMedicine*, 2024, 76: 102837. DOI:10.1016/j.eclinm.2024.102837.
- [152] Yan M, Ouyang QC, Sun T, et al. Pyrotinib plus capecitabine for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases (PERMEATE): a multicentre, single-arm, two-cohort, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(3): 353-361. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00716-6.
- [153] Yang ZZ, Meng J, Mei X, et al. Brain radiotherapy with pyrotinib and capecitabine in patients with ERBB 2-positive advanced breast cancer and brain metastases: a nonrandomized phase 2 trial[J]. *JAMA Oncol*, 2024, 10(3):335-341. DOI:10.1001/jamaoncol.2023.5791.
- [154] Ma F, Li YQ, Yao HR, et al. Preclinical and early clinical data of ZN-1041, a best-in-class BBB penetrable HER2 inhibitor to treat breast cancer with CNS metastases[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(Suppl 16): 1040. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.1040.
- [155] Montemurro F, Delaloge S, Barrios CH, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastases: exploratory final analysis of cohort 1 from KAMILLA, a single-arm phase III b clinical trial[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(10):1350-1358. DOI:10.1016/j.annonc.2020.06.020.
- [156] Harbeck N, Ciruelos E, Jerusalem G, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced breast cancer with or without brain metastases: a phase 3b/4 trial[J]. *Nat Med*, 2024, 13. DOI: 10.1038/s41591-024-03261-7. Epub ahead of print.
- [157] Shi Y, Wang P, Zhu Y, et al. 401P utidelone in combination with etoposide and bevacizumab in HER2-negative breast cancer with brain metastasis (UTOBIA-BM): a prospective, single-arm, phase II trial[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(Suppl 2): S349-S350. DOI:10.1016/j.annonc.2023.09.578.
- [158] Yan M, Lv HM, Liu XL, et al. Utidelone plus bevacizumab for the treatment of HER2-negative breast cancer brain metastases (U-BOMB): a multicenter, single-arm phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(Suppl 16):1081. DOI:https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.1081.
- [159] Ma F, Qiu F, Tong Z, et al. 344MO - ESG401, a novel Trop2 antibody-drug conjugate (ADC), and its efficacy evidence in HER2-negative metastatic breast cancer with brain metastases[J]. *Ann Oncol*, 2024, 35(Suppl 2):S357-S405. DOI:10.1016/annonc/annonc1579.
- [160] Ahmed KA, Kumthekar PU, Pina Y, et al. Radiation therapy followed by intrathecal trastuzumab-pertuzumab for ERBB2-positive breast leptomeningeal disease: a phase 1 nonrandomized controlled trial[J]. *JAMA Oncol*, 2024, 10(7):984-986. DOI:10.1001/jamaoncol.2024.1299.
- [161] 中华医学会外科学分会乳腺外科学组. 中国男性乳腺癌临床诊治实践指南(2023 版)[J]. *中国实用外科杂志*, 2023, 43(2): 139-143. DOI:10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2023.02.04.
- [162] Zheng GL, Leone JP. Male breast cancer: an updated review of epidemiology, clinicopathology, and treatment [J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 1734049. DOI: 10.1155/2022/1734049.
- [163] Neifeld JP, Meyskens F, Tormey DC, et al. The role of orchiectomy in the management of advanced male breast cancer[J]. *Cancer*, 1976, 37(2): 992-995. DOI: 10.1002/1097-0142(197602)37:2<992::aid-cnrc2820370257>3.0.co;2-b.
- [164] Giotta F, Acito L, Candeloro G, et al. Eribulin in male patients with breast cancer: the first report of clinical outcomes[J]. *Oncologist*, 2016, 21(11): 1298-1305. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0022.
- [165] Behr TM, Béhé M, Wörmann B. Trastuzumab and breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(13): 995-996. DOI: 10.1056/NEJM200109273451312.
- [166] Carmona-Bayonas A. Potential benefit of maintenance trastuzumab and anastrozole therapy in male advanced breast cancer[J]. *Breast*, 2007, 16(3): 323-325. DOI: 10.1016/j.breast.2006.12.010.
- [167] Hayashi H, Kimura M, Yoshimoto N, et al. A case of HER2-positive male breast cancer with lung metastases showing a good response to trastuzumab and paclitaxel treatment[J]. *Breast Cancer*, 2009, 16(2): 136-140. DOI: 10.1007/s12282-008-0060-1.
- [168] Ottini L, Capalbo C, Rizzolo P, et al. HER2-positive male breast cancer: an update[J]. *Breast Cancer (Dove Med Press)*, 2010, 2:45-58. DOI:10.2147/BCTT.S6519.
- [169] Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER, et al. Management of male breast cancer: ASCO guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(16):1849-1863. DOI:10.1200/JCO.19.03120.
- [170] 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会, 北京乳腺癌防治学会健康管理专业委员会. 中国乳腺癌随访与健康指南(2022 版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2022, 44(1):1-28. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20211029-00798.
- [171] Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100(7):475-482. DOI:10.1093/jnci/djn058.
- [172] Fahlén M, Fornander T, Johansson H, et al. Hormone replacement therapy after breast cancer: 10 year follow

- up of the stockholm randomised trial[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(1):52-59. DOI:10.1016/j.ejca.2012.07.003.
- [173] Duijts SF, van Beurden M, Oldenburg HS, et al. Efficacy of cognitive behavioral therapy and physical exercise in alleviating treatment-induced menopausal symptoms in patients with breast cancer: results of a randomized, controlled, multicenter trial[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(33): 4124-4133. DOI:10.1200/JCO.2012.41.8525.
- [174] Mann E, Smith MJ, Hellier J, et al. Cognitive behavioural treatment for women who have menopausal symptoms after breast cancer treatment (MENOS 1): a randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3): 309-318. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70364-3.
- [175] Stefanopoulou E, Grunfeld EA. Mind-body interventions for vasomotor symptoms in healthy menopausal women and breast cancer survivors. A systematic review[J]. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 2017, 38(3): 210-225. DOI: 10.1080/0167482X.2016.1235147.
- [176] Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, et al. Physical activity for women with breast cancer after adjuvant therapy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 1(1):CD011292. DOI: 10.1002/14651858.CD011292.pub2.
- [177] Hartman SJ, Nelson SH, Myers E, et al. Randomized controlled trial of increasing physical activity on objectively measured and self-reported cognitive functioning among breast cancer survivors: the memory & motion study[J]. *Cancer*, 2018, 124(1): 192-202. DOI: 10.1002/cncr.30987.
- [178] Ramaswami R, Villarreal MD, Pitta DM, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 152(2): 231-237. DOI: 10.1007/s10549-015-3465-5.
- [179] Johns C, Seav SM, Dominick SA, et al. Informing hot flash treatment decisions for breast cancer survivors: a systematic review of randomized trials comparing active interventions[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2016, 156(3): 415-426. DOI:10.1007/s10549-016-3765-4.
- [180] Shan D, Zou L, Liu XJ, et al. Efficacy and safety of gabapentin and pregabalin in patients with vasomotor symptoms: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2020, 222(6): 564-579. e12. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.12.011.
- [181] Leon-Ferre RA, Novotny PJ, Wolfe EG, et al. Oxybutynin vs placebo for hot flashes in women with or without breast cancer: a randomized, double-blind clinical trial (ACCRU SC-1603)[J]. *JNCI Cancer Spectr*, 2020, 4(1):pkz088. DOI: 10.1093/jncics/pkz088.
- [182] Chen WY, Giobbie-Hurder A, Gantman K, et al. A randomized, placebo-controlled trial of melatonin on breast cancer survivors: impact on sleep, mood, and hot flashes[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 145(2): 381-388. DOI:10.1007/s10549-014-2944-4.
- [183] Innominato PF, Lim AS, Palesh O, et al. The effect of melatonin on sleep and quality of life in patients with advanced breast cancer[J]. *Support Care Cancer*, 2016, 24(3):1097-1105. DOI:10.1007/s00520-015-2883-6.
- [184] Mao JJ, Pillai GG, Andrade CJ, et al. Integrative oncology: addressing the global challenges of cancer prevention and treatment[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(2):144-164. DOI: 10.3322/caac.21706.
- [185] Stute P. Is vaginal hyaluronic acid as effective as vaginal estriol for vaginal dryness relief?[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 288(6):1199-1201. DOI:10.1007/s00404-013-3068-5.
- [186] Serati M, Bogani G, Di Dedda MC, et al. A comparison between vaginal estrogen and vaginal hyaluronic for the treatment of dyspareunia in women using hormonal contraceptive[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2015, 191:48-50. DOI:10.1016/j.ejogrb.2015.05.026.
- [187] Origoni M, Cimmino C, Carminati G, et al. Postmenopausal vulvovaginal atrophy (VVA) is positively improved by topical hyaluronic acid application. A prospective, observational study[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(20):4190-4195.
- [188] Buchholz S, Mögele M, Lintermans A, et al. Vaginal estriol-lactobacilli combination and quality of life in endocrine-treated breast cancer[J]. *Climacteric*, 2015, 18(2):252-259. DOI:10.3109/13697137.2014.991301.
- [189] Mazzarello S, Hutton B, Ibrahim MFK, et al. Management of urogenital atrophy in breast cancer patients: a systematic review of available evidence from randomized trials[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 152(1):1-8. DOI: 10.1007/s10549-015-3434-z.
- [190] Caruso S, Cianci S, Amore FF, et al. Quality of life and sexual function of naturally postmenopausal women on an ultralow-concentration estriol vaginal gel[J]. *Menopause*, 2016, 23(1):47-54. DOI:10.1097/GME.0000000000000485.
- [191] ACOG Committee Opinion No. 659: the use of vaginal estrogen in women with a history of estrogen-dependent breast cancer[J]. *Obstet Gynecol*, 2016, 127(3): e93-e96. DOI:10.1097/AOG.0000000000001351.
- [192] Donders G, Bellen G, Neven P, et al. Effect of ultra-low-dose estriol and lactobacilli vaginal tablets (Gynoflor®) on inflammatory and infectious markers of the vaginal ecosystem in postmenopausal women with breast cancer on aromatase inhibitors[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2015, 34(10): 2023-2028. DOI: 10.1007/s10096-015-2447-1.

