

# 中国晚期乳腺癌规范诊疗指南(2022 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

**【摘要】** 乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤,2020 年中国乳腺癌新发病例 41.6 万例,死亡病例约 11.7 万例。在每年新发乳腺癌患者中,约 3%~10% 的患者在确诊时即有远处转移。早期患者中约有 30% 可发展为晚期乳腺癌,晚期乳腺癌患者 5 年生存率仅为 20%,中位总生存时间为 2~3 年。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。晚期乳腺癌患者治疗方案的选择非常重要,且因为一、二线解救治疗后缺乏标准治疗方案,中国乳腺癌诊疗专家组根据国内外乳腺癌研究进展、真实世界临床数据更新,进行认真分析、讨论和总结,对不可手术的局部晚期和复发或转移性乳腺癌诊断、治疗及预后等方面在 2020 版基础上进行更新,制定了中国晚期乳腺癌规范诊疗指南(2022 版),以供临床医师参考。

**【关键词】** 乳腺肿瘤; 诊断; 治疗; 指南

**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)

DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20221007-00680

## Guidelines for clinical diagnosis and treatment of advanced breast cancer in China (2022 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

**【Abstract】** Breast cancer is the most common malignant tumor among women all over the world. In 2020, there were about 416 000 new cases, and more than 117 000 deaths of breast cancer in Chinese female. Of the new cases of breast cancer each year, about 3% to 10% of patients have distant metastasis at the time of diagnosis. Of the early-stage patients, about 30% developed into advanced breast cancer. The 5-year survival rate of advanced breast cancer was only 20%, and the median overall survival was 2-3 years. 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. It is very important for patients with advanced breast cancer to choose the reasonable treatment plan, and because of the lack of standard recommendation for the treatment of advanced breast cancer after the first- and second-line rescue therapies, according to the research progress of breast cancer at home and abroad and the update of real-world clinical data, the Chinese expert group analyzed, discussed and summarized the relevant research data, updated the diagnosis, treatment and prognosis of inoperable locally advanced and recurrent or metastatic breast cancer on the basis of the 2020 edition, and formulated these “Guidelines for clinical diagnosis and treatment of advanced breast cancer in China (2022 edition)” for clinicians’ reference.

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

**Fund program:** CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (2021-I2M-1-014)

DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20221007-00680

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) 和 III A 期 (T3N1M0) 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。

晚期乳腺癌的治疗方案选择需综合考虑多种因素,且一、二线治疗后常缺乏标准治疗方案,故如何帮助患者选择合适的治疗方案,是每一位肿瘤科医师所面临的挑战。晚期乳腺癌患者的中位总生存时间为 2~3 年,不同分子亚型患者的生存时间有所不同<sup>[1-2]</sup>。近年来,各个分子亚型中均涌现出一些新型抗肿瘤药物,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。2022 年,在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 2020 版基础上更新了《中国晚期乳腺癌规范诊疗指南 (2022 版)》。本指南所采用的证据级别和推荐级别如表 1 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,各级医疗机构可能需要结合当地情况、药物可及性及患者的个体差异等,予以多学科、个体化的综合治疗。

表 1 证据级别和推荐级别

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
推荐级别	
优先推荐	专家认可度 $\geq 80\%$ 、适应证明确、可及性高、纳入国家医保目录
推荐	$50\% \leq$ 专家认可度 $< 80\%$ 、可及性或性价比欠佳,或临床获益明确但尚未获得国内适应证
可选	专家认可度 $< 50\%$ 、循证医学证据相对不足但具有应用前景、可及性低、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第一大恶性肿瘤。2020 年中国乳腺癌新发病例 41.6 万例,死亡病例约 11.7 万例<sup>[3]</sup>。在每年新发病例中,约 3%~10% 的患者在确诊时即有远处转移<sup>[4]</sup>。早期患者中,约 30% 最终发展为晚期乳腺癌,晚期乳腺癌患者 5 年生存率仅为 20%<sup>[5]</sup>。晚期乳腺癌是乳腺癌发展的特殊阶段,在治疗选择和疗效方面均具有自身的特点。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、姑息治疗科等)参与非常重要,适当的心理关怀、支持治疗和症状相关的干预应作为常规;应以患者为中心,注重全方位、全生命周期的“两全”健康管理体系。(2)确诊为晚期乳腺癌后,医护需同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一同参与商讨。(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,其他方面如疼痛、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 2。

表 2 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,与患者做充分的沟通
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,在应用前需要给予充分知情
5	鼓励患者参与设计良好的高质量临床试验

## 二、晚期乳腺癌肿瘤评估原则

对于复发转移患者,首要原则为鼓励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)、人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)状态],尤其是在首次诊断转移时。

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。如准备行曲妥珠单抗、帕妥珠单抗等治疗,还应行心功能检查(如超声心动图检查)等。

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 或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)]、骨扫描、正电子发射计算机断层扫描(positron emission tomography/computed tomography, PET-CT)等。对于长期疾病稳定或完全缓解的晚期乳腺癌患者,可以选择每年进行乳房影像学检查。对于常用的影像学检查(如 CT 和 MRI)无法准确评估病变的患者,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<sup>[6]</sup>。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,但特异度较低,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<sup>[7]</sup>。PET-CT 在骨转移诊断中具有较高的灵敏度和特异度,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<sup>[7]</sup>。骨活检为有创检查,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。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,则可视为可测量病灶<sup>[8]</sup>。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<sup>[9]</sup>。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<sup>[10-11]</sup>。

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,1~2 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 3。

表 3 晚期乳腺癌肿瘤评估原则

序号	基本内容
1	鼓励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

### 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。

治疗选择应考虑激素受体(hormone receptor, HR)和 HER-2 状态、既往治疗情况(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磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基  $\alpha$  (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha, PIK3CA)、程序性死亡受体配体 1(programmed cell death-ligand 1, 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,目前尚无定论应以原发灶还是转移灶检测结果制定治疗决策<sup>[12-13]</sup>。建议以转移灶的检测结果作为治疗的主要依据;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. 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、再次保乳术等,术后根据复发情况、既往放疗剂量和部位决定是否局部放疗。达到根治性治疗的患者应积极开展全身治疗,具体方案在结合既往治疗史的基础上可参考辅助或新辅助治疗方案。无法达到根治性治疗的患者,全身治疗仍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<sup>[14]</sup>。

2. 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<sup>[15]</sup>。目前证据表明,除单纯骨转移患者可能获得生存延长外,其他晚期乳腺癌患者切除原发肿瘤尚未见到明确的生存获益<sup>[16]</sup>。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,且始终应将患者的倾向纳入考量之中。目前证据主要来自回顾性研究,而几项小规模前瞻性临床试验的结论并不

一致,最终结果还有待高质量的前瞻性临床试验进一步证实。放疗是局部治疗的重要手段,应重视放疗在晚期乳腺癌局部治疗中的作用。

3. 寡转移乳腺癌:对于寡转移乳腺癌患者的治疗,目前证据有限。小样本研究提示,对于存在  $\leq 3$  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转移灶可以改善患者的无进展生存时间(progression-free survival, PFS)和总生存时间(overall survival, OS),无病生存时间  $\geq 2$  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<sup>[17]</sup>。

4. HER-2 低表达乳腺癌:近期公布的 DESTINY-Breast04 等临床研究数据显示,HER-2 低表达患者能够从新型 ADC 药物治疗中获益。对于既往定义为 HER-2 阴性的患者,需要明确是否存在 HER-2 低表达状态,为后续治疗提供更多选择。考虑 HER-2 低表达异质性,对于可获取的多发转移灶病变建议多点活检进行 HER-2 低表达检测。目前,HER-2 低表达定义为 HER-2 免疫组织化学检测 1+, 或 2+ 且原位杂交检测为阴性,随着临床研究的进展,该定义可能还会出现相应变化。中国多中心病理数据提示,中国乳腺癌患者中 54% 为 HER-2 低表达<sup>[18]</sup>。

5. 高龄乳腺癌:高龄患者应根据个体情况尽量给予合理、有效的抗肿瘤治疗,对于年轻患者应避免给予过度的抗肿瘤治疗。

晚期乳腺癌治疗基本原则见表 4。

表 4 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、治疗敏感性和患者病情,综合考虑是否给予内分泌治疗或抗 HER-2 治疗
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

注:HER-2:人表皮生长因子受体 2

### 四、不可手术局部晚期乳腺癌的治疗

约 20% 的乳腺癌在首诊时为非远处转移性局部晚期乳腺癌<sup>[19]</sup>。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ⅢB、ⅢC期乳腺癌。

开始治疗前,应行穿刺活检,进行组织病理学检测,包括ER、PR、HER-2、Ki-67、PD-L1等,尽可能检测PIK3CA、BRCA等突变情况以协助制定治疗方案。局部晚期乳腺癌存在高远处转移风险,开始全身治疗前建议评估分期,包括病史、体格检查、实验室检查、乳腺X线(超声或MRI)、胸腹部影像学检查、骨扫描,也可选择行PET-CT。

有条件的医院推荐多学科综合治疗(全身治疗、手术、放疗),其中,全身治疗应为初始治疗。

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:(1)HER-2阳性患者推荐曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合化疗,具体化疗方案可考虑多西他赛,或多西他赛联合卡铂,或蒽环联合紫杉类药物的方案。在初始全身治疗后,达到根治性手术切除的患者,术后可继续使用曲妥珠单抗为基础的辅助抗HER-2治疗至1年;对于未达到病理完全缓解的患者,亦可考虑换用曲妥珠单抗-美坦新偶联物(T-DM1)的辅助治疗至1年。(2)HR阳性患者,优选含蒽环和(或)紫杉类药物的方案。(3)三阴性患者,优选蒽环、紫杉类药物为基础的方案。在特殊情况下,部分患者可联合铂类、贝伐珠单抗或帕博利珠单抗等其他药物。

经评估即使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。

经全身治疗后,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<sup>[20]</sup>。若全身治疗或局部放疗后,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,结合患者意愿,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)。

不可手术局部晚期乳腺癌的治疗原则见表5。

### 五、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

表5 不可手术局部晚期乳腺癌的治疗原则

序号	基本内容
1	应在开始治疗前明确疾病分期、分子分型及生物标志物状态
2	应积极采用新辅助治疗策略,争取根治性治疗的机会
3	新辅助治疗后仍不可手术时,不推荐常规行姑息性乳房切除
4	对于不可手术的炎性乳腺癌,亦推荐争取新辅助治疗后行根治性手术的机会

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)紫杉类药物的方案。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<sup>[21]</sup>。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<sup>[22]</sup>。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<sup>[23]</sup>。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。

晚期乳腺癌化疗原则见表 6。

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	节拍化疗可考虑应用于注重生活质量、不需要达到肿瘤快速缓解的患者
8	鼓励多线化疗失败的患者参加新药临床试验

注:HR:激素受体;HER-2:人表皮生长因子受体 2

## 六、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。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应用 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗的数据有限,应先给予化疗等起效更快的治疗<sup>[24]</sup>。

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 $\geq 1.5$ 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<sup>[13,25-28]</sup>。

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<sup>[13]</sup>。

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 $\geq 6$ 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。连续三线内分泌治疗后进展,再次从内分泌治疗中获益的可能性较小,应考虑换用化疗药物治疗。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。如疾病进展,应根据病情决定更换新的内分泌治疗或改用化疗等治疗。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特别指出,对于这部分患者也可尝试给予内分泌治疗。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-Breast04 研究结果,对于存在 HER-2 低表达的 HR 阳性 HER-2 阴性乳腺癌患者,

既往内分泌治疗耐药进展并且接受一至二线化疗后,当德喜曲妥珠单抗(Trastuzumab deruxtecan, T-DXd)可及时,可以考虑给予 T-DXd 治疗,在应用前需要充分告知患者适应证获批状态及风险获益评估。

HR 阳性 HER-2 阴性晚期乳腺癌的治疗原则见表 7。

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 低表达患者接受过一至二线化疗后,在药品可及时,可考虑 T-DXd 治疗

注:HR:激素受体;HER-2:人表皮生长因子受体 2

## (二)治疗方案

1. 绝经后 HR 阳性 HER-2 阴性晚期乳腺癌患者的内分泌治疗方案

(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,与来曲唑单药治疗比较,CDK4/6 抑制剂 Ribociclib 联合来曲唑治疗能够延长绝经后患者的 PFS<sup>[29-30]</sup>。在 MONALEESA-3 接受一线治疗的患者中,Ribociclib 联合氟维司群显著延长患者的 PFS(分别为 33.6 和 19.2 个月, $HR=0.55,95\% CI:0.42\sim 0.72$ )<sup>[31]</sup>。关于 MONALEESA-2 和 MONALEESA-3 患者生活质量的研究显示,Ribociclib 能够维持绝经后患者的生活质量<sup>[32-34]</sup>。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<sup>[35]</sup>。MONARCH-3 研究结果显示,与安慰剂联合 AI 比较,CDK4/6 抑制剂阿贝西利联合 AI 可以延长患者的 PFS(分别为 28.18 和 14.76 个月, $HR=0.54,P=0.000 002$ )<sup>[36]</sup>。PALOMA-4 研究、MONARCH plus 研究进一步证实了 CDK4/6 抑制剂联合 AI 在中国

患者中的疗效<sup>[37-38]</sup>。

目前,已有证据证实一线 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗可以给患者带来 OS 的获益。MONALEESA-2 研究证实,Ribociclib 联合来曲唑对比来曲唑可以改善绝经后患者的 OS(分别为 63.9 和 51.4 个月, $HR=0.76,P=0.004$ )<sup>[39]</sup>。MONALEESA-3 研究一线亚组分析证实,Ribociclib 联合氟维司群治疗绝经后患者中位 OS 可达到 67.6 个月<sup>[40]</sup>。MONARCH-3 研究的二次 OS 中期分析显示,阿贝西利联合 AI 相较安慰剂联合 AI 并未能改善患者的 OS(分别为 67.1 和 54.5 个月, $HR=0.754,P=0.030 1$ ),仍需长期随访<sup>[41]</sup>。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, $HR=0.956,95\% CI:0.777\sim 1.777$ );敏感性分析(排除无法获得生存状态的患者)显示,联合或不联合哌柏西利的 OS 分别为 51.6 和 44.6 个月( $HR=0.869,95\% CI:0.706\sim 1.069$ )<sup>[42]</sup>。真实世界研究 P-Reality X 则证实,联合哌柏西利治疗可以提高 OS(分别为 57.8 和 43.5 个月, $HR=0.72,P<0.000 1$ )<sup>[43]</sup>。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, $HR=0.51,P<0.000 1$ ),亚组分析显示,无论患者是否绝经,均能从达尔西利联合 AI 一线治疗中获益<sup>[44]</sup>。

对于晚期一线治疗,是 CDK4/6 抑制剂联合 AI 还是氟维司群更合适尚无定论,PARSIFAL 研究对比了哌柏西利联合氟维司群和哌柏西利联合来曲唑一线治疗的疗效,但两组的疗效差异并无统计学意义<sup>[45]</sup>。晚期乳腺癌一线治疗中,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<sup>[46-47]</sup>。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)二线和后线治疗:MONALEESA-3 研究证实,Ribociclib 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(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 Ribociclib 的 OS 分别为 53.7 和 41.5 个月( $HR=0.726,95\% CI:0.588\sim 0.897$ )<sup>[31,48]</sup>。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, $HR=0.50,$

$P < 0.0001$ ), 并显示出具有临床意义的 OS 获益(分别为 34.8 和 28.0 个月,  $HR = 0.81, P = 0.0221$ )<sup>[49-50]</sup>。此外, 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,  $HR = 0.757, P = 0.01$ )<sup>[51]</sup>。

MONARCH plus 和 DAWNA-1 研究进一步证实了 CDK4/6 抑制剂二线治疗在中国患者中的疗效。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,  $HR = 0.376, P < 0.0001$ )<sup>[38]</sup>。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,  $HR = 0.42, P < 0.0001$ )<sup>[52]</sup>。

跨线使用同种或另一种 CDK4/6 抑制剂是否可以使患者获益, 目前尚无定论。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 Ribociclib 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,  $HR = 0.57, P = 0.006$ )<sup>[53]</sup>。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。

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,  $HR = 0.75, P = 0.033$ )<sup>[54]</sup>。西达本胺联合 AI 已在中国获批该适应证。

内分泌耐药可能与 PI3K/AKT/mTOR 信号传导通路的激活有关。III 期随机对照临床研究 BOLERO-2 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<sup>[55-56]</sup>。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<sup>[57]</sup>。依维莫司也可与来曲唑、他莫昔芬或氟维司群联合使用<sup>[58-61]</sup>。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<sup>[62]</sup>。

既往研究表明, 携带 PIK3CA 突变的患者预后

较差, 标准治疗效果差于没有突变的患者<sup>[63]</sup>。SOLAR-1 研究表明, 对于既往内分泌治疗进展且存在 PIK3CA 突变的患者(无论是否接受过 CDK4/6 抑制剂治疗), 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,  $HR = 0.65, P < 0.001$ )<sup>[64]</sup>, 且观察到了数值上的 OS 获益(分别为 39.3 和 31.4 个月,  $HR = 0.86, P = 0.15$ )<sup>[65]</sup>。Alpelisib 已被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于相关适应证, 但尚未在中国大陆上市。

临床前研究表明, CDK4/6 抑制剂耐药常常伴随 PI3K/AKT/mTOR 信号传导通路的过度激活, 抑制该通路的激活可有效逆转 CDK4/6 抑制剂耐药<sup>[66-67]</sup>。I/II 期 TRINITI-1 研究探索了在 CDK4/6 抑制剂进展的患者中采用 CDK4/6 抑制剂联合 mTOR 抑制剂和内分泌治疗的方案并取得了 5.7 个月的中位 PFS<sup>[68]</sup>。

II 期临床 BYLieve 研究是第 1 个旨在探索 CDK4/6 抑制剂进展之后进行靶向联合内分泌治疗的国际多中心临床研究, 该研究显示, 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<sup>[69-70]</sup>。

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。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内分泌治疗方案见表 8。

2. 绝经前 HR 阳性 HER-2 阴性晚期乳腺癌患者的内分泌治疗选择

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。

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。

目前也有专门针对绝经前晚期乳腺癌的研究。



表 8 绝经后 HR 阳性 HER-2 阴性晚期乳腺癌患者的内分泌治疗方案

治疗线数	优先推荐	推荐	可选
一线			
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) AI+氟维司群 (IIA); (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) AI+氟维司群 (IIA); (2) 他莫昔芬或托瑞米芬 (IIB)
二线和后线			
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); (3) AI+依维莫司 (IB)	(1) AI+西达本胺 (IB); (2) 内分泌治疗 + Alpelisib (针对 PIK3CA 突变人群, IB); (3) PARP 抑制剂 (针对 gBRCA 突变患者, IB)	(1) 氟维司群 (IIA); (2) AI (IIB); (3) 他莫昔芬或托瑞米芬 (IIB); (4) 孕激素 (IIB)
CDK4/6 抑制剂治疗后	(1) 内分泌治疗 + 依维莫司 (IIA); (2) 内分泌治疗 + Alpelisib (针对 PIK3CA 突变人群, IB)	(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)	PARP 抑制剂 (针对 gBRCA 突变患者, IB)

注: HR: 激素受体; HER-2: 人表皮生长因子受体 2; CDK: 细胞周期蛋白依赖性激酶; AI: 芳香化酶抑制剂; PIK3CA: 磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基  $\alpha$ ; gBRCA: 胚系乳腺癌易感基因

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, Ribociclib 联合 NSAI 及 OFS 可以显著改善绝经前患者的 PFS (分别为 23.8 和 13.0 个月,  $HR=0.553, P<0.0001$ ), 并可显著改善患者生活质量, ESMO-MCBS 评分达到满分 5 分<sup>[71]</sup>。MONALEESA-7 研究更新的 OS 结果进一步证实, Ribociclib 联合内分泌治疗对比内分泌治疗可以改善绝经前或围绝经期患者的 OS (分别为 58.7 和 48 个月,  $HR=0.76$ )<sup>[72]</sup>。

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, 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<sup>[61]</sup>。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。

### 3. HR 阳性 HER-2 阴性晚期乳腺癌患者的化疗原则

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, 仍推荐使用化疗。一线原发内分泌耐药的患者, 也可考虑化疗。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五部分和本文末尾部分的常用化疗方案。

此外, 新型 ADC 药物也是可选治疗方案。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,  $HR=0.64, P=0.003$ )<sup>[73]</sup>。2022 年 8 月, FDA 批准 T-DXd 用于治疗晚期 HER-2 低表达乳腺癌患者 (要求既往在转移阶段接受过一线化疗, 或完成辅助化疗后 6 个月内复发), 但目前 T-DXd 尚未在中国获批上市<sup>[74]</sup>。

戈沙妥珠单抗是一种靶向人滋养层细胞表面抗原 2 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,  $HR=0.66, P=0.0003$ ) 获益, 第 2 次中期分析显示, OS 分别为 14.4 和 11.2 个月,  $HR=0.84, P=0.020$ <sup>[75]</sup>。

### 七、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<sup>[76]</sup>。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。对于 HER-2 状态未明确者,应慎重决定是否使用抗 HER-2 治疗。

新辅助或辅助治疗使用过曲妥珠单抗的晚期乳腺癌患者,仍应接受抗 HER-2 治疗。对停用曲妥珠单抗至复发间隔时间 $\leq 12$ 个月的患者,可推荐选用二线抗 HER-2 方案治疗;而对停用曲妥珠单抗至复发间隔时间 $> 12$ 个月的患者,首选曲妥珠单抗和帕妥珠单抗双靶联合化疗作为一线治疗方案;若帕妥珠单抗不可及,可考虑曲妥珠单抗联合化疗。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 期试验支持使用豁免化疗的单纯抗 HER-2 治疗。

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可选用抗 HER-2 治疗(优选双靶治疗)联合内分泌治疗。与单纯内分泌治疗比较,联合治疗可延长患者的 PFS<sup>[77-78]</sup>。我国学者发起的 III 期随机对照临床研究 SYSUCC-002 结果表明,对于 HR 阳性 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者,曲妥珠单抗联合内分泌治疗非劣效于曲妥珠单抗联合化疗,并且不良反应更少<sup>[79]</sup>。如一线化疗联合抗 HER-2 治疗获益且病情稳定,可以考虑内分泌联合抗 HER-2 治疗作为维持治疗,尽管尚无这一治疗方案的随机试验。

支持将国内获批相关适应证的曲妥珠单抗原生物类似物和新药用于乳腺癌的治疗。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原生物类似物用于乳腺癌的治疗

注:HR:激素受体;HER-2:人表皮生长因子受体 2

## (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 治疗方案首选曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合紫杉类药物。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 和 OS,帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗双靶组中位 OS 为 57.1 个月,相比曲妥珠单抗单靶组提高 16.3 个月<sup>[80]</sup>。针对中国患者的 Puffin 研究也提示,在曲妥珠单抗联合紫杉类药物的基础上加用帕妥珠单抗,可以进一步延长患者的 PFS<sup>[81]</sup>。基于上述研究,帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗和多西他赛在中国获批,用于尚未接受抗 HER-2 治疗或化疗的 HER-2 阳性转移性乳腺癌患者的一线治疗。

辅助治疗未使用过曲妥珠单抗,或曲妥珠单抗治疗结束后超过 1 年复发转移的 HER-2 阳性晚期乳腺癌,或曲妥珠单抗新辅助治疗有效,优选帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗和紫杉类药物<sup>[80-81]</sup>。当无法获得帕妥珠单抗时,可考虑曲妥珠单抗联合化疗,特别是既往未使用过曲妥珠单抗的患者。曲妥珠单抗联合化疗的疗效和安全性均优于拉帕替尼联合化疗<sup>[82]</sup>。曲妥珠单抗联合紫杉类药物的肿瘤缓解率可达 50%~60%,生存时间明显延长<sup>[83]</sup>。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,如长春瑞滨<sup>[84]</sup>、卡培他滨<sup>[85]</sup>、吉西他滨<sup>[86-87]</sup>等,联合节拍化疗也是合理的方案。

吡咯替尼联合卡培他滨对比拉帕替尼联合卡培他滨治疗 HER-2 阳性晚期乳腺癌的 II 期研究显示,在既往未接受过曲妥珠单抗治疗患者的亚组人群中,吡咯替尼组较拉帕替尼组的 PFS 延长了 12.5 个月(分别为 18.1 和 5.6 个月, $HR=0.37, P=0.0013$ )<sup>[88]</sup>。基于该研究,吡咯替尼联合卡培他滨在中国获批用于既往接受或未接受过曲妥珠单抗治疗的晚期 HER-2 阳性乳腺癌患者的治疗。PHILA 研究中吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛,对比安慰剂联合曲妥珠单抗和多西他赛治疗 HER-2 阳性、未经过系统治疗的复发或转移性乳腺癌可显著改善中位 PFS(分别为 24.3 和 10.4 个月, $HR=0.41, P<0.0001$ ),进一步确立其一线抗 HER-2 治疗的地位<sup>[89]</sup>。

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。HR 阳性 HER-2 阳性的患

者应用抗 HER-2 治疗联合化疗有效后,可以考虑抗 HER-2 治疗联合内分泌治疗作为维持治疗。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。

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Ⅲ期 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  $P<0.0001$ )<sup>[90]</sup>。近期更新的随访结果显示,吡咯替尼组相较于对照组可以改善患者的中位 OS(分别为未达到和 26.9 个月, $HR=0.69$ ,单侧  $P=0.02$ )<sup>[91]</sup>。

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、缓解持续时间和症状性中枢神经系统转移所需的干预时间,提高临床获益率,但 OS 并无显著获益<sup>[92]</sup>。基于该研究,2020 年 2 月,FDA 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。而 HER-2 CLIMB 研究提示,Tucatinib 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,Tucatinib 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 21.9 和 17.4 个月, $HR=0.66$ , $P=0.005$ )上均能获益更多<sup>[93]</sup>。Tucatinib 在 HER-2 阳性晚期乳腺癌的适应证于 2020 年 4 月得到 FDA 批准,但尚未在中国获批上市。

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,Ⅲ期 DESTINY-Breast03 研究证实,对于曲妥珠单抗和紫杉经治的 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者,T-DXd 较 T-DM1 组 PFS 显著改善(分别为未达到和 6.8 个月, $HR=0.28$ , $P=7.8\times 10^{-22}$ ),客观缓解率(objective response rate, ORR)明显提高(分别为 79.7%和 34.2%, $P<0.001$ )<sup>[94]</sup>。DESTINY-Breast01 研究证实,T-DXd 单药治疗在既往中位接受过六线治疗的患者中 ORR 达到 62%,中位 PFS 达 19.4 个月,中位 OS 达 29.1 个月<sup>[95-96]</sup>。目前,T-DXd 已经获得 FDA 批准用于既往接受过二线及以上抗 HER-2 治疗的 HER-2 阳性晚期乳腺癌,但尚未在中国获批上市。

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, $HR=0.68$ , $P=0.0006$ )<sup>[97]</sup>。基于该研究及中国桥接 ELAINA 研究,T-DM1 在中国获批晚期适应证,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。

SOPHIA 研究显示,对于既往经过多线抗 HER-2 治疗的 HER-2 阳性转移性乳腺癌患者,新型 HER-2 单抗 Margetuximab 联合化疗对比曲妥珠单抗联合化疗可显著延长 PFS(分别为 5.8 和 4.9 个月, $HR=0.76$ , $P=0.03$ ),但 PFS 的绝对获益仅为 0.9 个月<sup>[98]</sup>。SOPHIA 研究更新的结果显示,Margetuximab 联合化疗未能改善患者的 OS(分别为 21.6 和 21.9 个月, $HR=0.95$ , $P=0.62$ )<sup>[99]</sup>。2020 年 12 月,FDA 批准 Margetuximab 用于治疗既往经过二线或以上抗 HER-2 治疗的 HER-2 阳性转移性乳腺癌患者。目前 Margetuximab 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, $HR=0.24$ , $P<0.0001$ )<sup>[100]</sup>。基于该研究结果,伊尼妥单抗已在我国获批晚期 HER-2 阳性乳腺癌适应证。

维迪西妥单抗(RC48)是中国自主研发的 ADC 类药物,由新型人源化抗 HER-2 IgG1 抗体、可裂解的连接子和细胞毒药物微管蛋白抑制剂 MMAE 组成,正在临床研究中针对 HER-2 阳性和 HER-2 低表达乳腺癌进行相关探索。

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。

## 八、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,

表 10 HER-2 阳性晚期乳腺癌的治疗方案

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(IA); (2) 紫杉类药物+曲妥珠单抗+吡咯替尼(1B)	(1) 曲妥珠单抗+化疗(1B); (2) 曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+非紫杉类化疗(IIA); (3) 吡咯替尼+卡培他滨(IIA)	曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+内分泌治疗(针对 HR 阳性患者,1B)
二线	(1) 吡咯替尼+卡培他滨(IA); (2) T-DM1(IA)	T-DXd(IA)	曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+化疗
后线	T-DXd(IA)	(1) 奈拉替尼+卡培他滨(IA); (2) 曲妥珠单抗+化疗(1B); (3) Margetuximab+化疗(IIA); (4) 伊尼妥单抗联合化疗(IIA); (5) 曲妥珠单抗+拉帕替尼(II B); (6) 吡咯替尼+化疗(II B); (7) 曲妥珠单抗+帕妥珠单抗+化疗	临床试验

注: HER-2: 人表皮生长因子受体 2; HR: 激素受体

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。

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,目前尚无免疫检查点抑制剂在中国获批相关适应证,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。

表 11 三阴性晚期乳腺癌的治疗原则

序号	基本内容
1	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
2	对于非 gBRCA 突变的患者,目前没有证据支持特定的治疗方案
3	对于 gBRCA 突变的患者,化疗药物选择铂类疗效更优
4	对于 gBRCA 突变的患者,PARP 抑制剂是合理的治疗选择
5	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

注: gBRCA: 胚系乳腺癌易感基因; PD-L1 程序性死亡受体配体 1

## (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 II 期、III 期临床试验结果表明,顺铂联合多西他赛、顺铂联合吉西他滨的方案优于非铂类两药联合方案<sup>[101-102]</sup>。

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<sup>[103]</sup>。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<sup>[101,104-106]</sup>。

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<sup>[107]</sup>,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)<sup>[108]</sup>。FDA 已批准奥拉帕利治疗 gBRCA 基因突变的晚期乳腺癌的适应证,目前在我国尚未被批准。

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。但中国尚无免疫检查点抑制剂获批用于晚期三阴性乳腺癌。

IMpassion 130 研究证实,对于 PD-L1 阳性的晚期三阴性乳腺癌患者,与安慰剂联合白蛋白紫杉醇比较,阿替利珠单抗联合白蛋白紫杉醇一线治疗可显著延长患者的 PFS(分别为 7.5 和 5.0 个月,HR=0.62, P<0.001) 和 OS(分别为 25.4 和 17.9 个月,HR=0.67)<sup>[109-110]</sup>。但 IMpassion131 研究未能证实阿替利珠单抗联合紫杉醇较安慰剂联合紫杉醇在 PD-L1 阳性患者中具有疗效上的优效性。由此可见,免疫治疗联合的化疗药物不同,疗效可能有所不

同。基于 IMpassion130 研究结果, FDA 于 2019 年 3 月加速批准了相关适应证, 但于 2021 年 8 月撤销了该适应证。

KEYNOTE-355 研究表明, 对于 PD-L1 阳性(联合阳性分数  $\geq 10$  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,  $HR = 0.65, P = 0.0012$ ) 和 OS(分别为 23.0 和 16.1 个月,  $HR = 0.73, P = 0.0093$ ) 均优于单纯化疗组; 亚组分析显示, 联合阳性分数 10~19 分和  $\geq 20$  分的患者具有一致的 PFS 和 OS 获益<sup>[111-113]</sup>。基于 KEYNOTE-355 研究结果, FDA 于 2020 年 11 月加速批准了相关适应证。我国学者开展的 II 期 FUTURE-C-PLUS 研究探索了在卡瑞利珠单抗联合白蛋白紫杉醇的基础上添加法米替尼一线治疗 IM 型晚期三阴性乳腺癌的疗效和安全性, 结果提示, 该方案在该类人群中展现出较好的抗肿瘤活性, 且不良反应可控<sup>[114]</sup>。

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的化疗, 可以优先推荐含铂两药联合或者铂类单药方案, PARP 抑制剂为可选方案。除了奥拉帕利之外, 新一代 PARP 抑制剂 Talazoparib 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, Talazoparib 可显著延长 PFS(分别为 8.6 和 5.6 个月,  $HR = 0.54, P < 0.001$ ), 提高 24 周时的 ORR(分别为 62.6% 和 27.2%,  $P < 0.001$ ) 和临床获益率(分别为 68.6% 和 36.1%,  $P < 0.001$ ), 虽然 Talazoparib 较化疗未能改善患者的 OS(19.3 和 19.5 个月,  $HR = 0.848, P = 0.17$ ), 但 Talazoparib 不良反应可耐受, 且在患者报告结局方面优于化疗<sup>[115-116]</sup>。Talazoparib 已经被 FDA 获批用于相关适应证, 目前在我国尚未上市。

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 Veliparib, 可以显著延长患者的 PFS(分别为 14.5 和 12.6 个月,  $HR = 0.71, P = 0.0016$ )<sup>[117]</sup>。

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, 建议在脏器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。

一项评估帕博利珠单抗联合尼拉帕利治疗晚期或转移性三阴性乳腺癌的 II 期研究已证实, PARP 抑制剂联合免疫检查点抑制剂有潜在抗肿瘤活性, 尤其是对于合并 gBRCA 突变的患者<sup>[118]</sup>。

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<sup>[119]</sup>。多项免疫检查点抑制剂单药或联合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。一项入组 108 例患者的单臂 II 期临床试验显示, 戈沙妥珠单抗单药治疗经二线治疗以上的转移性三阴性乳腺癌患者的 ORR 达 33.3%, 中位缓解持续时间达 7.7 个月<sup>[120]</sup>。基于上述数据, 2020 年 4 月, 戈沙妥珠单抗已经获得 FDA 加速批准。随后, 确证性 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,  $HR = 0.48, P < 0.001$ )<sup>[121]</sup>。2022 年 6 月 7 日, 戈沙妥珠单抗在中国获批用于转移性三阴性乳腺癌的二线及以上治疗。

DESTINY-Breast04 研究纳入了 557 例接受过一至二线化疗的 HER-2 低表达患者, 其中三阴性乳腺癌患者样本量较为有限, 仅 58 例; 在三阴性亚组中, 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<sup>[73]</sup>。

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<sup>[122]</sup>。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。AKT 抑制剂联合化疗的 II 期研究提示可以延长三阴性乳腺癌患者的 PFS, 在 PIK3CA/AKT/PTEN 通路变异人群可以显著延长 PFS<sup>[123]</sup>。相关大型 III 期研究正在进行中, 将明确 AKT 抑制剂的价值及获益人群<sup>[124]</sup>。

对于常规治疗失败的雄激素受体 (androgen

receptor, AR)阳性的三阴性晚期乳腺癌患者,恩杂鲁胺有一定的疗效,相关的 III 期临床试验正在进行中<sup>[125]</sup>。需继续开展优化和标准化 AR 检测的相关研究。三阴性晚期乳腺癌的治疗方案见表 12。

### 九、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<sup>[126-127]</sup>。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。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,以了解是否存在脊髓压迫,CT 骨窗作为肋骨和骨盆的优先推荐检查。

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%<sup>[126]</sup>。对于 HR 阳性 HER-2 阴性仅骨转移患者,CDK4/6 抑制剂哌柏西利联合 AI 一线治疗可使患者显著获益,PFS 达 36.2 个月<sup>[35]</sup>。

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(skeletal related events, SREs)、缓解疼痛、恢复功能、改善生活质量,延长生命<sup>[128]</sup>。应以全身治疗为主,骨调节剂(双膦酸盐、地舒单抗)可以预防和治疗 SREs,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<sup>[129]</sup>,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。另有研究结果显示,唑来膦酸每 3 个月 1 次使用间隔预防 SREs 发生的效果非劣于每个月 1 次的常规疗程<sup>[130]</sup>。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。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长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<sup>[131]</sup>。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照射总剂量和分次剂量。椎体和椎旁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手术治疗(stereotactic radiosurgery, SRS),以获得更高的生物等效剂量。

在乳腺癌患者中,双膦酸盐和地舒单抗治疗引起下颌骨坏死的发生率为 3%<sup>[132]</sup>。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<sup>[133]</sup>。在治疗期间应监测血钙浓度、肌酐、磷、镁水平,避免出现低磷血症和低钙血症。

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 15%的晚期乳腺癌患者可发生中枢神经系统转移<sup>[134]</sup>,HER-2 阳性和三阴性分子亚型脑转移发生率较高,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。三阴性乳腺癌脑转移多发生于病程的早期,由于缺少有效的治疗手段,预后一般较差。HER-2 阳性乳腺癌的

表 12 三阴性晚期乳腺癌的治疗方案

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

注: PD-L1 程序性死亡受体配体 1; gBRCA:胚系乳腺癌易感基因; HER-2:人表皮生长因子受体 2; -为无数据

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、邻近限量器官、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:激素受体;HER-2:人表皮生长因子受体 2;MRI:磁共振成像

脑转移可发生在晚期任何阶段<sup>[135]</sup>。

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。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<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<sup>[136]</sup>。

与单纯放疗比较,手术切除+放疗可以获得更好的局部控制率、症状控制时间和中位生存时间。需要注意的是,手术的生存获益只有在没有颅外转移灶或者颅外病灶治疗有效的患者中才可以体现,合并未控制的其他脏器转移的患者并不适合手术治疗。手术切除+放疗和单纯手术相比也可以提高局部控制率,并降低 2/3 的颅内远处转移率<sup>[137]</sup>。

### 1. 手术和放疗

(1)单个脑转移的局部治疗原则:治疗方案包括手术+术后放疗、SRS、全脑放疗(whole-brain radiotherapy, WBRT)加用美金刚并回避海马、低分割立体定向放疗(hyofractionated stereotactic radiotherapy, HSRT)。如果病灶>3~4 cm,且存在占位效应,可由经验丰富的神经外科医师进行评估并与患者讨论手术切除的选择;若无占位效应,可

选择 SRS 或手术治疗,综合考虑手术的风险、获益及患者偏好。如果病灶>3~4 cm,经多学科讨论如果不可切除且不适合 SRS,可以考虑 HSRT 或 WBRT 加用美金刚并回避海马。

(2)脑转移灶数目为 2~4 个的局部治疗原则:治疗方案包括手术切除症状性大病灶加术后放疗, SRS 治疗其他较小病灶, SRS(±WBRT 加用美金刚并回避海马)、HSRT 或 WBRT 加用美金刚并回避海马(±SRS)治疗>3~4 cm 且无法手术的转移灶。如果患者适合 SRS,应讨论 SRS 治疗;如果患者不适合 SRS 或 HSRT,病灶不可切除,且有症状,推荐 WBRT 加用美金刚,可行时回避海马,后续考虑 SRS;如果患者存在>3~4 cm 的脑转移灶和占位效应,应讨论手术切除大病灶的可能性;对于切除后的瘤床和其他病灶,应给予 SRS 或 HSRT,联合或不联合 WBRT 加用美金刚并回避海马。

SRT 以后补充 WBRT 可以显著降低颅内复发率,但是丧失了单纯 SRT 对认知功能的保护<sup>[138]</sup>。因此,临床实践中应结合颅内肿瘤情况、预期生存时间以及患者和家属的治疗意愿做出治疗决策。

(3)多发脑转移(≥5 个)的局部治疗原则:推荐 SRS 或 WBRT 加用美金刚并回避海马。

(4)脑膜转移的局部治疗原则: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,可综合考虑药物透过血脑屏障的能力,尤其对于脑膜转移的患者来说。随着病程的发展,HER-2 阳性转移性乳腺癌脑转移的概率也呈现持续增多的趋势,如果患者的病程足够长,最终约 50% 的患者发生脑转移<sup>[139]</sup>。近年来,HER-2 阳性乳腺癌脑转移的药物治疗取得了一些突破性进展。

(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<sup>[140]</sup>。HER-2 阳性转移性乳腺癌治疗过程中发生脑转移后,患者仍能从持续的曲妥珠单抗治疗中获得生存获益。有研究显示,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<sup>[141]</sup>。

(2) 酪氨酸激酶抑制剂: HER-2CLIMB 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 Tucatinib 可以显著延长颅内 PFS(分别为 9.9 和 4.2 个月,  $HR=0.32, P<0.000\ 01$ ) 和 OS(分别为 21.6 和 12.5 个月,  $HR=0.60$ ), 稳定性脑转移亚组和活动性脑转移亚组具有一致的获益<sup>[142-143]</sup>。FDA 已经批准 Tucatinib 用于 HER-2 阳性转移性乳腺癌的治疗,包括合并脑转移的患者,但 Tucatinib 在中国尚未获批。在小体积无症状的脑转移患者中,可以谨慎考虑将拉帕替尼和卡培他滨联合方案作为起始治疗,将放疗作为挽救治疗手段后续备用<sup>[144]</sup>。PERMEATE 单臂 II 期研究表明,吡咯替尼联合卡培他滨治疗的颅内 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%,该方案作为 HER-2 阳性乳腺癌脑转移患者的可选治疗方案,有待 III 期临床试验进一步验证<sup>[145]</sup>。

(3) ADC 药物: KAMILLA 研究表明, T-DM1 治疗脑转移患者的 ORR 为 21.4%, 中位 PFS 为 5.5 个月, 其中 49.3% 的患者既往未接受过颅内放疗, 因此 T-DM1 可以作为 HER-2 阳性脑转移患者的一种治疗选择<sup>[146]</sup>。DESTINY-Breast03 研究表明, T-DXd 和 T-DM1 治疗脑转移患者的中位 PFS 分别为 15.0 和 3.0 个月, 颅内病灶 ORR 分别为 63.9%和 33.4%<sup>[147]</sup>。DAISY 研究中脑转移患者的疗效分析显示, T-DXd 治疗非活动性脑转移患者, 颅内最佳 ORR 为 62.5%, 在 HER-2 低表达队列中也显示出一定的疗效<sup>[148]</sup>, 期待更多研究验证 ADC 药物治疗脑转移的疗效。

脑转移患者治疗后, 根据病情变化进行头部增强 MRI 检查, 三阴性和 HER-2 阳性乳腺癌适当增加头部 MRI 检查频率。晚期乳腺癌患者脑转移的管理原则见表 14。

表 14 晚期乳腺癌患者脑转移的管理原则

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	脑转移确诊后, 应联合应用局部治疗和全身治疗
3	脑转移的局部治疗取决于患者预后、有无症状、能否切除、转移灶数量和大小等
4	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
5	脑转移患者治疗后, 应根据病情变化复查头部增强 MRI

注: MRI: 磁共振成像

### (三) 其他部位转移

1. 肝脏转移: 尚无针对仅肝转移患者的前瞻性随机对照临床研究。有研究表明, 对于合并肝转移的 HR 阳性 HER-2 阴性晚期乳腺癌患者, CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗可以使患者显著获益。MONALEESA 系列汇总分析证实, 对于伴有内脏转移的 HR 阳性 HER-2 阴性晚期乳腺癌患者, Ribociclib 在一线和二线联合治疗中的应用均能带来显著的 PFS 和 OS 获益, 且这种获益在伴有肝转移以及多处转移灶(转移灶数量  $\geq 3$  个)的晚期患者中同样存在<sup>[149]</sup>。PALOMA-2 和 PALOMA-3 研究表明, 哌柏西利联合内分泌治疗对比内分泌单药可以显著改善肝转移患者的 PFS<sup>[150]</sup>。MONARCH2 和 MONARCH3 联合分析也显示, 阿贝西利联合 AI 或氟维司群在肝转移患者中显著获益<sup>[151]</sup>。此外, 尚无数据支持改善生存的局部最佳治疗方式(手术、SRS、肝内化疗或其他)。

2. 恶性胸腔积液: 恶性胸腔积液需接受全身治疗+局部处理。对临床诊断不明确者, 可行诊断性胸腔穿刺术, 临床常见假阴性结果。临床症状明显的胸腔积液可行引流术。在尽量引流胸腔内积液后, 可注入化疗药物、生物反应调节剂等药物。

3. 胸壁和区域(淋巴结)复发: (1) 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。(2) 在可行并且可以达到 R0 切除和并发症低的情况下, 应手术切除胸壁和区域复发灶。(3) 既往未接受放疗者, 可行局部放疗。(4) 既往接受过放疗者, 在部分患者中可考虑再次对全部区域或部分胸壁行放疗。(5) 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)。(6) HR 阴性者, 局部或区域治疗后接受化疗可改善长期生存。(7) 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。(8) 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)。(9) 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。

其他转移部位的管理原则见表 15。

### 十、男性晚期乳腺癌的治疗

男性乳腺癌是一种少见疾病, 约占所有乳腺癌的 1%<sup>[152]</sup>, 目前尚无仅针对男性晚期乳腺癌的随机临床试验, 近年来, 越来越多临床研究入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



**表 15** 晚期乳腺癌其他转移部位的管理原则

序号	基本内容
1	对于肝脏转移的患者,尚无数据支持改善生存的局部最佳治疗方式
2	对于存在恶性胸腔积液的患者,可行胸腔穿刺术以明确诊断、胸腔引流术以缓解症状、局部注射药物以控制局部进展
3	对于胸壁和区域(淋巴结)复发的患者,应评估是否可行二次根治性局部治疗,不可根治时行姑息性全身治疗

关数据多来自回顾性病例分析或真实世界数据。

1. 内分泌治疗:男性乳腺癌的 HR 阳性率约为 90%<sup>[152-153]</sup>,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 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%<sup>[154]</sup>。

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<sup>[155]</sup>。

3. 靶向治疗:FDA 已经批准了哌柏西利联合 AI 或氟维司群用于男性晚期乳腺癌治疗,这主要是基于真实世界证据以及哌柏西利在 PALOMA-2、PALOMA-3 研究中显示的疗效,提示哌柏西利联合 AI 或氟维司群可以使男性患者获益,并且安全性良好<sup>[156]</sup>。该疗法是目前 HR 阳性 HER-2 阴性男性晚期乳腺癌患者重要的治疗选择(II A),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<sup>[157-159]</sup>。病例报道显示,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<sup>[160-161]</sup>。

男性晚期乳腺癌的治疗原则的见表 16。

**表 16** 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:芳香化酶抑制剂;HER-2:人表皮生长因子受体 2;CDK:细胞周期蛋白依赖性激酶

## 十一、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。建议将经过验证的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,及时给予患者恰当的支持治疗。可参考《中国乳腺癌随诊随访与健康指南(2022 版)》<sup>[162]</sup>选择患者报告结局量表。

对于晚期乳腺癌常见的症状,如疲乏、呼吸困难、化疗药物导致的外周神经不良反应、手足综合征、口腔黏膜炎、AI 引起骨关节症状等,应密切观察,加强管理。晚期乳腺癌患者常经历恶性肿瘤相关性疲乏,并因此限制其身体机能、心理和社会功能,恶性肿瘤相关性疲乏的病因很复杂,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。当晚期乳腺癌患者出现呼吸困难时,首先需要明确患者呼吸困难的原因如胸腔积液、肺栓塞、心功能不全、贫血或药物不良反应,并给予相应的对症治疗。化疗药物导致的外周神经不良反应十分常见,药物预防 and 治疗的循证医学证据有限,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。手足综合征是卡培他滨和脂质体阿霉素常见的不良反应,应指导患者及时发现,建议患者治疗手足角化过度、真菌感染的问题,穿着舒适的鞋子以避免摩擦和发热,并适当应用

尿素霜或软膏进行手足皮肤管理。口腔黏膜炎是依维莫司常见的不良反应,建议患者注意口腔卫生,使用含类固醇的漱口水和牙膏进行预防和治疗,必要时进行剂量调整。

更年期症状和性健康问题是影响患者生活质量的两大问题,却可能由于医患当中任何一方的忽视或羞于表达,无法得到恰当的管理。应与患者建立相互信任的关系,鼓励患者积极表达相关问题,以便给予患者相应的支持治疗。

晚期乳腺癌的许多治疗方案可以导致雌激素缺乏,进而引发患者的更年期症状,例如潮热、盗汗、睡眠障碍、疲劳、关节痛、认知障碍、抑郁和阴道干燥。由于乳腺癌的发生发展与激素相关,不建议采用激素替代疗法管理更年期症状。但是,当这些症状严重影响生活质量时,应该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<sup>[163-164]</sup>。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<sup>[165-169]</sup>。对于出现潮热的患者,可以采用文拉法辛、奥昔布宁、加巴喷丁和可乐定作为药物治疗的选择<sup>[170-173]</sup>。对于出现睡眠障碍的患者,可以用褪黑素治疗<sup>[174-175]</sup>。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,以指导药物治疗的选择。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<sup>[176]</sup>。

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,需要给予特别关注。有回顾性研究表明,与卵巢癌患者或者健康对照组比较,乳腺癌患者存在更严重的性健康问题;经常报告对性活动的兴趣降低或丧失,对性活动的满意度较低和存在性交困难<sup>[177]</sup>。性交困难通常由阴道干燥引起,治疗阴道干燥和疼痛的首选是不含激素的润滑剂<sup>[178-180]</sup>。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<sup>[181-185]</sup>。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。晚期乳腺癌的支持治疗原则见表 17。

## 十二、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、患者机体状态以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,但后线治疗方案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的局限性。在过去的几十年间,乳腺癌辅助治疗发生了实质性

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

的改变,使得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,我们迫切需要集合各方力量共同发起一些设计良好、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),同时积极推广多学科综合治疗理念,针对每例病例给予更精确、个体化的综合治疗方案,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。

常用化疗方案具体使用剂量可参考《乳腺癌合理用药指南》<sup>[186]</sup>。

### 1. 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。

### 2. 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)、艾立布林联合卡培他滨。

(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)。

近年来,晚期乳腺癌化疗药物研究新进展有非紫杉类微管蛋白抑制剂艾立布林和埃博霉素类似物优替德隆。针对中国人群的Ⅲ期 304 研究亚组分析结果显示,艾立布林组相比长春瑞滨组 PFS 显著改善(分别为 3.7 和 3.1 个月, $HR = 1.19, P = 0.020$ )<sup>[187]</sup>。

艾立布林已在中国获批用于治疗既往接受过至少 2 种化疗方案(包括蒽环类和紫杉类)治疗的局部复发或转移性乳腺癌患者。针对中国人群的 III 期研究结果显示,对于经蒽环类和紫杉类药物治疗失败的转移性乳腺癌患者,与卡培他滨单药治疗相比,优替德隆联合卡培他滨能够显著延长患者的 PFS(分别为 8.44 和 4.27 个月, $HR=0.46, P<0.0001$ ), OS 较对照组延长 4 个月<sup>[188]</sup>。优替德隆已在中国正式获批联合卡培他滨用于治疗既往接受过至少 1 种化疗方案的复发或转移性乳腺癌患者。

**顾问组成员** 孙燕(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)、沈镇宙(复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科)、宋三泰(解放军总医院肿瘤医学部)、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)、庞达(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院乳腺外科)、江泽飞(解放军总医院肿瘤医学部)、唐金海(江苏省人民医院乳腺外科)

**专家组成员(按姓氏汉语拼音排序)** 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内科)、冯继锋(江苏省肿瘤医院肿瘤内科)、付丽(天津市肿瘤医院病理科)、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)、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外科)、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)、李青(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)、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(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)、罗娅红(辽宁省肿瘤医院医学影像科)、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)、史业辉(天津市肿瘤医院肿瘤内科)、史艳侠(中山大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、宋张骏(陕西省肿瘤医院乳腺中心)、孙强(北京协和医学院乳腺外科)、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)、吴昊(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)、吴毓东(江西省肿瘤医院乳腺肿瘤诊疗中心)、熊慧华(华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤内科)、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)、闫敏(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(重庆市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)

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Cardoso F, Spence D, Mertz S, et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: decade report (2005-2015) [J]. Breast, 2018, 39: 131-138. DOI: 10.1016/j.breast.2018.03.002.
- [2] Weide R, Feiten S, Friesenhahn V, et al. Metastatic breast cancer: prolongation of survival in routine care is restricted to hormone-receptor- and HER2-positive tumors [J]. Springerplus, 2014, 3: 535. DOI: 10.1186/2193-1801-3-535.
- [3] Cao W, Chen HD, Yu YW, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020 [J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(7): 783-791. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001474.
- [4] Chang J, Clark GM, Allred DC, et al. Survival of patients with metastatic breast carcinoma; importance of prognostic markers of the primary tumor [J]. Cancer, 2003, 97(3): 545-553. DOI: 10.1002/cncr.11083.
- [5] Gonzalez-Angulo AM, Morales-Vasquez F, Hortobagyi GN. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer [J]. Adv Exp Med Biol, 2007, 608: 1-22. DOI: 10.1007/978-0-387-74039-3\_1.
- [6] 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.
- [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] Eisenhower 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 Organisation 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] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 4. 2022 [EB/OL]. [2022-07-26]. <http://www.nccn.org/patients>.
- [11] 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.
- [12] Arslan C, Sari E, Aksoy S, et al. Variation in hormone receptor and HER-2 status between primary and metastatic breast cancer: review of the literature[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2011, 15(1):21-30. DOI:10.1517/14656566.2011.537260.
- [13] 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.
- [14] Hortobagyi GN. Multidisciplinary management of advanced primary and metastatic breast cancer[J]. *Cancer*, 1994, 74(Suppl 1):416-423. DOI:10.1002/cncr.2820741329.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Shui RH, Liang XZ, Li XM, et al. Hormone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 detection in invasive breast carcinoma: a retrospective study of 12,467 patients from 19 Chinese representative clinical centers[J]. *Clin Breast Cancer*, 2020, 20(1):e65-e74. DOI:10.1016/j.clbc.2019.07.013.
- [19] Valero VV, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Locally advanced breast cancer[J]. *Oncologist*, 1996, 1(1&2):8-17.
- [20] Sinacki M, Badzio A, Welnicka-Jaskiewicz 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] Wilcken N, Hornbuckle J, Gherzi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, 2003(2):CD002747. DOI:10.1002/14651858.CD002747.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] Shitti Y, Slimani K, Dehbagh 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.
- [29] Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(4):307-316. DOI:10.1056/NEJMoa1903765.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] 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, 29(1):148-154. DOI:10.1016/j.breast.2020.09.008.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] Xu BH, Hu X, Li W, et al. 228MO-PALOMA-4: primary results from a phase III trial of palbociclib (PAL) + letrozole (LET) vs placebo (PBO) + LET in Asian postmenopausal women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative (ER+/HER2-) advanced breast cancer (ABC)[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(Suppl 5):S457-S515. DOI:10.1016/annonc/annonc689.
- [38] 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.
- [39] Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris III HA, et al. LBA17\_PR: Overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-2 (ML-2) trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib (RIB)[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32 ( Suppl 5 ): S1283-S1346. DOI: 10.1016/annonc/annonc741.
- [40] Neven P, Fasching PA, 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.
- [41] Goetz MP, 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 ): S808-S869. DOI: 10.1016/annonc/annonc1089.
- [42] Finn RS, Rugo HS, Dieras VC, et al. Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL + LET) versus placebo plus letrozole (PBO + LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2- ABC): Analyses from PALOMA-2[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40( Suppl 17 ): abstr LBA1003. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.17\_suppl.LBA1003.
- [43] Rugo HS, Brufsky A, Liu X, et al. 169P-overall survival with first-line palbociclib plus an aromatase inhibitor (AI) vs AI in metastatic breast cancer: a large real-world database analysis [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33 ( Suppl 3 ): S194-S223. DOI: 10.1016/annonc/annonc894.
- [44] Xu BH, Zhang QY, Zhang P, et al. Dalpiciclib plus letrozole or anastrozole as 1st-line treatment for HR+/HER2- advanced breast cancer (DAWNA-2): a phase 3 trial[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33 ( Suppl 7 ): S808-S869. DOI:10.1016/annonc/annonc1089.
- [45] Llobart-Cussac A, Pérez-García JM, Bellet M, et al. Fulvestrant-palbociclib vs letrozole-palbociclib as initial therapy for endocrine-sensitive, hormone receptor-positive, ERBB2-negative advanced breast cancer: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7 ( 12 ): 1791-1799. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.4301.
- [46] 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.
- [47] Robertson J, 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.
- [48] 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.
- [49] 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.
- [50] Cristofanilli M, Rugo HS, Im S, 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.
- [51] Sledge GW Jr, 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] Xu BH, Zhang QY, Zhang P, et al. Dalpiciclib 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.
- [53] Kalinsky K, Accordino MK, Chiuhan 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.
- [54] Jiang ZF, Li W, Hu XC, et al. Tucidinosat 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.
- [55] Pritchard KI, Burris HA 3rd, 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.
- [56] 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.
- [57] Loibl S, Schmidt M, Lübke 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-S1346. DOI: 10.1016/annonc/annonc741.
- [58] 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.
- [59] Bachelot T, Bourgier 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.
- [60] 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.

- [61] 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.
- [62] 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.
- [63] Aleskandarany MA, Rakha EA, Ahmed MA, et al. PIK3CA expression in invasive breast cancer: a biomarker of poor prognosis [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 122(1):45-53. DOI:10.1007/s10549-009-0508-9.
- [64] 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.
- [65] 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.
- [66] Costa C, Wang Y, Ly A, et al. PTEN loss mediates clinical cross-resistance to CDK4/6 and PI3K $\alpha$  inhibitors in breast cancer [J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(1):72-85. DOI:10.1158/2159-8290.CD-18-0830.
- [67] O'Brien NA, McDermott M, 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.
- [68] Bardia A, Hurvitz SA, DeMichele A, et al. Phase I/II trial of exemestane, ribociclib, and everolimus in women with HR+/HER2- advanced breast cancer after progression on CDK4/6 inhibitors (TRINITY-1) [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(15):4177-4185. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-20-2114.
- [69] 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.
- [70] Ciruelos EM, Lerebours F, Rugo HS, et al. Alpelisib + fulvestrant in patients with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-), PIK3CA-mutated advanced breast cancer (ABC) previously treated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDK4/6i) + aromatase inhibitor (AI): 18-month follow-up of BYLieve Cohort A [J]. *Cancer Res*, 2022, 82(Suppl 4):P1-18-03. DOI:10.1158/1538-7445.SABCS21-P1-18-03.
- [71] Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7):904-915. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30292-4.
- [72] 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.
- [73] 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.
- [74] AstraZeneca. Enhertu approved in the US as the first HER2-directed therapy for patients with HER2-low metastatic breast cancer [EB/OL]. [2022-08-06]. <http://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2022/enhertu-approved-in-the-us-for-her2-low-abc.html>.
- [75] Schmid P, Cortés J, Marmé F, et al. 214MO - Sacituzumab govitecan (SG) efficacy in hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HR+/HER2-) metastatic breast cancer (MBC) by HER2 immunohistochemistry (IHC) status in the phase III TROPiCS-02 study [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(Suppl 7):S88-S121. DOI:10.1016/annonc/annonc1040.
- [76] 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.
- [77] 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.
- [78] Johnston S, Pippin J Jr, 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.
- [79] 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.
- [80] 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.
- [81] 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.
- [82] Gelmon KA, Boyle FM, Kaufman B, et al. Lapatinib or trastuzumab plus taxane therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: final results of NCIC CTG MA.31 [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(14):1574-1583. DOI:10.1200/JCO.2014.56.9590.
- [83] 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.
- [84] 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.
- [85] 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.
- [86] Yardley DA, Burris HA 3rd, 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.
- [87] 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.
- [88] Ma F, Ouyang QC, Li W, et al. Pyrotinib or lapatinib combined with capecitabine in HER2-positive metastatic breast cancer with prior taxanes, anthracyclines, and/or trastuzumab: a randomized, phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(29):2610-2619. DOI:10.1200/JCO.19.00108.
- [89] 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):S808-S869. DOI:10.1016/annonc/annonc1089.
- [90] 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.
- [91] Xu BH, Yan M, Ma F, et al. 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 4):GS3-02. DOI:10.1158/1538-7445.SABCS21-GS3-02.
- [92] Saura C, Oliveira M, Feng YH, et al. Neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in her2-positive metastatic breast cancer previously treated with  $\geq 2$  HER2-directed regimens: phase III nala trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(27):3138-3149. DOI:10.1200/JCO.20.00147.
- [93] 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.
- [94] 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.
- [95] Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(7):610-621. DOI:10.1056/NEJMoa1914510.
- [96] Bartsch R. SABCS 2020; update on triple-negative and metastatic HER2-positive breast cancer[J]. *Memo*, 2021, 14(3):247-251. DOI:10.1007/s12254-021-00722-4.
- [97] 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.
- [98] Rugo HS, Im SA, Cardoso F, et al. Efficacy of margetuximab vs trastuzumab in patients with pretreated ERBB2-positive advanced breast cancer: a phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(4):573-584. DOI:10.1001/jamaoncol.2020.7932.
- [99] Rugo H, Im SA, Cardoso F, et al. Abstract PD8-01: phase 3 SOPHIA study of margetuximab (M) + chemotherapy (CTX) vs trastuzumab (T) + CTX in patients (pts) with HER2 + metastatic breast cancer (MBC) after prior anti-HER2 therapies: Final overall survival (OS) analysis[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(Suppl 4):PD8-01. DOI:10.1158/1538-7445.SABCS21-PD8-01.
- [100] 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.
- Bian L, Xu BH, Di LJ, et al. Phase III randomized controlled, multicenter, prospective study of recombinant anti-HER2 humanized monoclonal antibody (Cipterbin) combined with vinorelbine in patients with HER2 positive metastatic breast cancer: the HOPES Study[J]. *Natl Med J China*, 2020, 100(30):2351-2357. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20200116-00105.
- [101] 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.
- [102] 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.
- [103] Tutt A, Tovey H, Cheang M, 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.
- [104] Zhang J, Lin Y, Hu XC, et al. Updated survival data and biomarker assessment of the CBCSG006 trial: a randomized phase III trial of cisplatin plus gemcitabine compared with paclitaxel plus gemcitabine as first-line therapy for patients with metastatic triple-negative breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 36(Suppl 15):1093. DOI:10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.1093.
- [105] 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.
- [106] 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.
- [107] 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.
- [108] 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.
- [109] Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(22):2108-2121. DOI:10.1056/NEJMoa1809615.
- [110] Emens LA, Adams S, Barrios CH, et al. LBA16 Impassion130: final OS analysis from the pivotal phase III study of atezolizumab + nab-paclitaxel vs placebo + nab-paclitaxel in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31:S1148. DOI:10.1016/j.annonc.2020.08.2244.
- [111] 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.
- [112] Rugo HS, Cortés J, Cescon DW, 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.
- [113] 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.
- [114] Chen L, Jiang YZ, Wu SY, et al. Famitinib with camrelizumab and nab-paclitaxel for advanced immunomodulatory triple-negative breast cancer ( FUTURE-C-Plus ): an open-label, single-arm, phase ii trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28( 13 ):2807-2817. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-21-4313.
- [115] 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.
- [116] 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.
- [117] 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.
- [118] Vinayak S, Tolaney SM, Schwartzberg L, et al. Open-label clinical trial of niraparib combined with pembrolizumab for treatment of advanced or metastatic triple-negative breast cancer [ J ]. *JAMA Oncol*, 2019, 5 ( 8 ): 1132-1140. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.1029.
- [119] 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.
- [120] Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, et al. Sacituzumab govitecanhziy in refractory metastatic triple-negative breast cancer [ J ]. *N Engl J Med*, 2019, 380(8):741-751. DOI:10.1056/NEJMoa1814213.
- [121] Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer [ J ]. *N Engl J Med*, 2021, 384 ( 16 ):1529-1541. DOI:10.1056/NEJMoa2028485.
- [122] 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.
- [123] Kim SB, Dent R, Im SA, et al. Ipatasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer ( LOTUS ): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18 ( 10 ): 1360-1372. DOI: 10.1016/S1470-2045 ( 17 ) 30450-3.
- [124] Ferrari P, Scatena C, Ghilli M, et al. Molecular mechanisms, biomarkers and emerging therapies for chemotherapy resistant TNBC[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 ( 3 ): 1665. DOI:10.3390/ijms23031665.
- [125] Traina TA, Miller K, Yardley DA, et al. Enzalutamide for the treatment of androgen receptor-expressing triple-negative breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36 ( 9 ): 884-890. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.3495.
- [126] Wang R, Zhu YY, Liu XX, et al. The 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.
- [127] 孟祥颖, 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.
- Meng XY, Song ST. Evaluation and classification of drug therapy for breast cancer with bone-only metastasis [ J ]. *Chin J Oncol*, 2017, 39 ( 3 ): 161-165. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2017.03.001.
- [128] 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.
- Yan M, Song ST, Jiang ZF, et al. Comparison of endocrine therapy and chemotherapy for bone metastasis of breast cancer [ J ]. *Chin J Oncol*, 2004, 26 ( 3 ): 177-180. DOI:10.3760/j.issn:0253-3766.2004.03.015.
- [129] Wong MH, Stockler MR, Pavlakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, ( 2 ): CD003474. DOI: 10.1002/14651858. CD003474. pub3.
- [130] 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.
- [131] 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.
- [132] Domschke C, Schuetz F. Side effects of bone-targeted therapies in advanced breast cancer[J]. *Breast Care ( Basel )*, 2014, 9(5): 332-336. DOI:10.1159/000368844.
- [133] 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.
- [134] Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed ( 1973 to 2001 ) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System [ J ]. *J Clin Oncol*, 2004, 22 ( 14 ): 2865-2872. DOI:10.1200/JCO.2004.12.149.
- [135] 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.
- [136] 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.
- [137] 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.
- [138] Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation; a randomised controlled trial [ J ]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(11):1037-1044. DOI:10.1016/S1470-2045(09)70263-3.
- [139] Pestalozzi BC, Holmes E, de Azambuja E, et al. CNS relapses in patients with HER2-positive early breast cancer who have and have not received adjuvant trastuzumab: a retrospective substudy of the HERA trial ( BIG 1-01 ) [ J ]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(3):



- 244-248. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70017-2.
- [140] 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.
- [141] 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.
- [142] Lin NU, Borges V, Anders C, et al. Intracranial efficacy and survival with tucatinib plus trastuzumab and capecitabine for previously treated HER2-positive breast cancer with brain metastases in the HER2CLIMB trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(23):2610-2619. DOI:10.1200/JCO.20.00775.
- [143] Lin NU, Murthy RK, Abramson V, et al. Updated results of tucatinib vs placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer with brain metastases (HER2CLIMB) [J]. *Cancer Res*, 2022, 82 (Suppl 4): PD4-04. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS21-PD4-04.
- [144] Bachelot T, Romieu G, Campone M, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(1):64-71. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70432-1.
- [145] 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.
- [146] 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.
- [147] Hurvitz S, Kim S, Chung W, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201a) vs. trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): subgroup analyses from the randomized phase 3 study DESTINYBreast03[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(Suppl 4):GS3-01. DOI:10.1158/1538-7445.SABCS21-GS3-01.
- [148] Epailard N, Lusque A, Pistilli B, et al. 260P - Antitumor activity of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with metastatic breast cancer (mBC) and brain metastases (BMs) from DAISY trial[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33 (Suppl 7): S88-S121. 10.1016/annonc/annonc1040.
- [149] Yardley DA, Yap YS, Azim HA, et al. Pooled exploratory analysis of survival in patients (pts) with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) and visceral metastases (mets) treated with ribociclib (RIB) + endocrine therapy (ET) in the MONALEESA (ML) trials[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33 (Suppl 7): S85-S87. 10.1016/annonc/annonc1039.
- [150] Turner NC, Finn RS, Martin M, et al. Clinical considerations of the role of palbociclib in the management of advanced breast cancer patients with and without visceral metastases [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(3):669-680. DOI:10.1093/annonc/mdx797.
- [151] Goetz MP, O'Shaughnessy J, Sledge GW, et al. Abstract GS6-02: The benefit of abemaciclib in prognostic subgroups; an exploratory analysis of combined data from the MONARCH 2 and 3 studies[J]. *Cancer Res*, 2018, 78 (Suppl 4): GS6-02. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS17-GS6-02.
- [152] Losurdo A, Rota S, Gullo G, et al. Controversies in clinicopathological characteristics and treatment strategies of male breast cancer: a review of the literature [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 113: 283-291. DOI:10.1016/j.critrevonc.2017.03.013.
- [153] Gucalp A, Traina TA, Eisner JR, et al. Male breast cancer; a disease distinct from female breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 173(1):37-48. DOI:10.1007/s10549-018-4921-9.
- [154] Neifeld JP, Meyskens F, Torney 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-cnecr2820370257>3.0.co;2-b.
- [155] 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.
- [156] Wedam S, Fashoyin-Aje L, Bloomquist E, et al. FDA approval summary: palbociclib for male patients with metastatic breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(6):1208-1212. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2580.
- [157] Behr TM, Béhé M, Wörmann B. Trastuzumab and breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(13):995-996. DOI:10.1056/NEJM200109273451312.
- [158] 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.
- [159] 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.
- [160] 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.
- [161] 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.
- [162] 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会, 北京乳腺病防治学会健康管理专业委员会. 中国乳腺癌随诊随访与健康指南(2022版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2022, 44(1):1-28. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20211029-00798. Breast Cancer Expert Committee of National Cancer Quality Control Center, Health Management Professional Committee of Beijing Breast Cancer Prevention and Control Society. Comprehensive management guideline for breast cancer follow-up and healthcare (2022 edition) [J]. *Chin J Oncol*, 2022, 44(1):1-28. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20211029-00798.
- [163] 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.
- [164] 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.
- [165] 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.
- [166] 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.
- [167] 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.
- [168] 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.
- [169] 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.
- [170] 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.
- [171] 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.
- [172] 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.
- [173] 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.
- [174] 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.
- [175] 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.
- [176] 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.
- [177] Mayer S, Iborra S, Grimm D, et al. Sexual activity and quality of life in patients after treatment for breast and ovarian cancer[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 299(1):191-201. DOI:10.1007/s00404-018-4922-2.
- [178] 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.
- [179] 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.
- [180] 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.
- [181] 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.
- [182] Mazzarello S, Hutton B, Ibrahim M, 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.
- [183] 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.
- [184] 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.
- [185] 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.
- [186] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 国家卫生健康委医政医管局. 乳腺癌合理用药指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- Expert Committee for Rational Drug Use of the National Health and Family Planning Commission, National Health Commission Medical Administration and Hospital Administration. Guidelines for Rational Drug Use in Breast Cancer[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2019.
- [187] Yuan P, Hu XC, Sun T, et al. Eribulin mesilate versus vinorelbine in women with locally recurrent or metastatic breast cancer: a randomised clinical trial[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 112:57-65. DOI:10.1016/j.ejca.2019.02.002.
- [188] Zhang P, Sun T, Zhang QY, et al. Utidelone plus capecitabine versus capecitabine alone for heavily pretreated metastatic breast cancer refractory to anthracyclines and taxanes: a multicentre, open-label, superiority, phase 3, randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3):371-383. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30088-8.

(收稿日期:2022-10-07)