

河南省肿瘤医院晚期乳腺癌诊疗 专家共识

河南省肿瘤医院乳腺癌诊疗共识专家团队

河南省肿瘤医院, 郑州大学附属肿瘤医院乳腺科, 河南省乳腺癌
诊疗中心, 河南 郑州 450008

【摘要】 近年来, 乳腺癌发病率在世界各国均处于上升趋势, 已成为 20~59 岁女性死亡的最主要原因之一。对于晚期乳腺癌患者, 尤其是经多线治疗失败或者出现多重耐药的患者, 目前仍缺乏标准的治疗方案。河南省肿瘤医院乳腺癌诊疗共识专家团队顺应临床需求制订本共识, 旨在进一步加强临床实践中的可操作性, 为临床实践所面临的各种具体问题提供细化的诊疗参考。

【关键词】 晚期乳腺癌; 诊断; 治疗; 专家共识

中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(24): 1846-1854

【中图分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5269(2019)24-1846-09

晚期乳腺癌包括 3 个部分: (1) 首诊不可手术的乳腺癌(局部晚期乳腺癌); (2) 首诊即出现远处转移的乳腺癌(Ⅳ期乳腺癌); (3) 早期乳腺癌术后经过一段时间无病生存期(disease-free survival, DFS)后出现复发转移的乳腺癌(复发转移性乳腺癌)。目前认为晚期乳腺癌是不可治愈性疾病, 其治疗目的是改善生活质量, 延长生存时间, 合理运用各种有效的治疗方法, 安排最佳治疗次序, 使患者达到长期带瘤生存。本共识基于《CSCO 乳腺癌诊疗指南》2019 V1、《中国抗癌协会晚期乳腺癌诊疗专家共识》《NCCN 指南》2019 V2、《ABC 4》和《ASCO HER2 阳性晚期乳腺癌脑转移指南》, 由河南省肿瘤医院乳腺癌诊疗共识专家团队讨论通过, 旨在为临床实践所面临的各种具体问题提供细化的诊疗参考, 对于没有循证医学证据的临床实际问题, 也根据临床经验提供了诊治选择。

1 晚期乳腺癌病情评估与检查

1.1 病史采集

按时间顺序进行病史采集, 同时标注治疗性质(术前新辅助治疗、术后辅助治疗、复发转移后一线治疗、

二线治疗等)。采集内容: (1) 手术日期、术式、病理、免疫组化等, 其中免疫组化包括雌激素受体(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, HER2) 和 Ki-67 等结果。(2) 化疗起止时间、方案、药物名称、剂量、周期数、是否中断及中断原因和不良反应。(3) 放疗起止时间、区域与剂量。(4) 内分泌治疗起止时间、药物名称、用药方法和时长、是否中断及中断原因和不良反应。(5) 靶向治疗起止时间、药物名称、用药方法和时长、是否中断及中断原因和不良反应。(6) 术前新辅助治疗除上述信息外, 还需采集疗效评价; 转移患者除上述信息外, 还需在病历中写明初次转移时间、部位、DFS、解救治疗方案的疗效评价、无进展生存期等与治疗相关的所有病史信息。

1.2 检查

1.2.1 体格检查 包括常规体格检查和专科体格检查。专科体格检查区域主要包括双侧乳腺及引流区、双侧锁骨上下区、颈部、双侧胸壁及腹壁等。检查时患者应充分暴露上身, 进行体表以及浅表淋巴结的检查。如存在皮肤转移, 病灶范围应附标尺进行拍照, 以便进行疗效评价。

1.2.2 辅助检查 (1) 实验室检查: 血常规、血生化(肝肾功能、血脂、血糖、心肌酶等)、肿瘤标志物等血液检查, 以及尿常规、大便常规检查。建议关注相关潜在转移灶的可能, 如白细胞、红细胞或血小板低下时, 应考虑是否存在骨髓转移及血液疾病等。(2) 影像学检查: ①超声: 超声包括乳腺及引流区、双侧锁骨上下区、肝胆胰脾、盆腔、颈部等, 如发现阳性病灶, 需进一步行

DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2019.24.05

【通讯作者简介】 刘真真, 女, 河南许昌人, 博士, 主任医师, 主要从事乳腺癌临床和基础的研究工作。

Tel: 86-371-65588380

E-mail: liuzhenzhen73@163.com

【通讯作者简介】 闫敏, 女, 河南郑州人, 博士, 主任医师, 主要从事乳腺癌内科的临床研究工作。

Tel: 86-371-65588379

E-mail: zlyyym1709@zzu.edu.cn

CT 平扫+增强或核磁共振(magnetic resonance, MR)平扫+增强作为基线检查,其中肝脏需做多期增强,肝脏增强 MR 对比剂推荐优先使用钆塞酸二钠。②胸部 CT:查看双肺及纵隔情况(明确淋巴结情况及判断穿刺风险时,CT 增强优于平扫;肺转移病灶多次疗效评估时,胸部 CT 平扫或增强均可)。③头部 MR/CT:伴头颅症状的转移性乳腺癌、及无症状的三阴性和 HER2 阳性转移性乳腺癌(因脑转移发生率相对较高)常规推荐脑部检查,优选头颅 MR 平扫+增强;如存在 MR 检查禁忌,也可考虑头颅 CT 平扫+增强;如怀疑有脑膜转移,可考虑行脑脊液检查。④骨扫描:骨扫描是骨转移的初筛方法^[1]。对存在骨相关症状及发射型计算机断层显像(emission computed tomography, ECT)检查异常的患者,需完善相应部位的 X 射线、CT 或 MR 进一步确诊;对单发病灶,需询问是否存在外伤史,必要时通过骨活检确诊;对考虑脊柱转移的患者,优先推荐 MR 检查,以了解转移部位、椎体稳定性及是否存在脊髓压迫。⑤PET-CT 检查(选做):对不明原因的肿瘤标志物进行性升高、常规检查无法确诊的可疑病灶,可考虑 PET-CT 检查。(3)病理诊断:应尽可能行转移灶活检,明确病理并重新评估 ER、PR 和 HER2 状态;如转移灶无法获取,考虑原发灶病理会诊,并了解 ER、PR 和 HER2 状态。(4)心肺功能评估:①心脏功能:治疗前应常规检查(心电图、心脏彩超等),曲妥珠单抗治疗前、治疗中及停药 1 年内常规每 3 个月行心脏彩超或核素检查,监测左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)变化。②肺功能:不常规推荐。但对有肺转移、胸腔积液、间质性肺炎、放射性肺炎及高龄患者等,建议行肺功能评定。

1.3 疗效评价

晚期乳腺癌疗效评价建议采用实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)1.1 版^[2]。

1.3.1 评价方法及检查间期 尽可能采用 CT、MR 检查进行疗效评价,且治疗前后检查方法一致。化疗每 2 个周期、内分泌治疗每 2~3 个月进行疗效评价。对肿瘤负荷较大,或疾病进展较快,或更换治疗方案后的首次检查可适当提前(如第 2 个周期化疗开始前、内分泌治疗 1~2 个月,进行初步疗效评价);对已经证实有效且病情长期稳定的患者,评价间期可适当延长(如化疗不超过每 4 个周期、内分泌治疗不超过每 6 个月评价 1 次)。

1.3.2 骨病灶 单纯骨转移病灶疗效评价相对困难。当骨相关检查提示病灶范围增大、增多时,不一定提示疾病进展,需结合 X 射线片或 CT 检查结果,分析是溶骨性病灶还是骨质的过度钙化。骨质的过度钙化提示抗肿瘤或骨改良药物治疗有效的可能性大;溶骨性改

变增大增多,则考虑为疾病进展。必要时可结合循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)和肿瘤标志物的检测。

1.3.3 脑病灶 有限的临床研究会纳入脑转移患者,入组脑转移患者时,一般也是脑部病灶与颅外病灶统一评价。但因血脑屏障的原因,颅内与颅外病灶疗效经常出现不一致的情况,各大指南中对这种情况均给出了以下治疗建议:抗肿瘤治疗期间新发脑转移、或脑部病灶进展,而颅外病灶稳定或缩小时,可继续原治疗方案,脑部病灶根据适应证给予局部治疗(包括手术、全脑放疗或立体定向适形放疗等)。因此建议在临床实践中,将脑转移病灶与颅外病灶分开给出疗效评价和疾病进展时间,更符合治疗实践的需求。

1.3.4 肿瘤标志物 肿瘤标志物升高可能提示疾病进展,需完善影像学检查。单纯肿瘤标志物升高不作为更换治疗方案的依据,但如进行性升高,结合患者意愿,可考虑更换全身治疗方案,不评价为疾病进展。

1.3.5 CTC 和循环肿瘤 DNA (1)CTC:CTC 是从恶性肿瘤病灶部位脱落,通过血液或淋巴系统进入血液循环的肿瘤细胞,可通过动态监测判断预后。因检测技术及价格原因,临床并未广泛应用,对部分影像疗效评价困难的患者,可考虑结合 CTC 检测共同判断。(2)循环肿瘤 DNA:循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)是肿瘤细胞凋亡、坏死后释放到血液中的游离 DNA 片段,可反映体内的肿瘤负荷,实时动态监测疗效,但因检测技术要求较高,目前临床应用受限。

2 MDT 模式及医患沟通原则

2.1 MDT 模式

晚期乳腺癌是全身性疾病,治疗原则是以全身治疗为主、局部治疗为辅,建议广泛开展以乳腺内科为主导的 MDT 模式(包括但不限于影像、放疗、骨科、介入、乳腺外科等),有助于为患者制定最佳治疗策略,提高晚期乳腺癌规范化和个体化诊治水平。

2.2 医患沟通

2.2.1 谈话方式 建议安排单独的谈话间,采用患者及家属易于理解的语言和方式(如文化程度、职业、宗教等不同)进行沟通,初次沟通应建议患者及协助患者或参与决策的直系亲属均到场,尽可能详细地告知病情及治疗方案。

2.2.2 谈话内容 应包括病情、治疗方案及费用(包括病变范围、治疗目的、方案、不良反应、复查间隔、治疗时长等),指导患者做好心理调整,给予营养和运动建议;指导家属给予患者恰如其分的关心和帮助,树立长期治疗的信心。

3 晚期乳腺癌药物治疗

3.1 基本概念

3.1.1 内分泌耐药 (1)原发内分泌耐药:辅助内分泌治疗时间 <2 年复发,或晚期一线内分泌治疗 <6 个月出现疾病进展;(2)继发性(获得性)内分泌耐药:辅助内分泌治疗时间 ≥ 2 年且于停药后1年内复发,或晚期一线内分泌治疗 ≥ 6 个月出现疾病进展^[3]。

3.1.2 (新)辅助化疗失败 (新)辅助化疗期间进展到结束后1年内复发转移。

3.1.3 曲妥单抗耐药 (新)辅助曲妥单抗治疗期间出现疾病进展至停药1年内出现复发转移,考虑为曲妥单抗耐药。

3.1.4 一线治疗 (1)一线治疗:针对不可手术的局部晚期乳腺癌,或复发转移性乳腺癌的第1次治疗。(2)一线抗HER2治疗:针对不可手术的局部晚期乳腺癌,或复发转移性乳腺癌的第1次抗HER2治疗。

3.1.5 二线治疗 (1)二线治疗:针对不可手术的局部晚期乳腺癌或复发转移性乳腺癌,经过1个方案治疗进展后的第2个方案的治疗。(2)二线抗HER2治疗:既往新辅助治疗或复发转移后一线抗HER2治疗进展,或辅助抗HER2治疗中至停药1年内进展,更换的第2个抗HER2治疗方案。

3.2 HER2 阴性晚期乳腺癌化疗

3.2.1 化疗适应证 具备以下1个因素者建议首选化疗:(1)激素受体阴性;(2)有症状的或需要快速缓解的内脏转移;(3)激素受体阳性但内分泌治疗原发耐药。

3.2.2 化疗方案选择 (1)单药或联合:对于肿瘤负荷小、无明显症状的患者可优先考虑单药化疗;对于有症状的或需要快速缓解的内脏转移,可优先选择联合化疗。选择联合化疗时需要权衡疗效与不良反应。(2)化疗方案:①对于既往蒽环类药物治疗失败的复发转移性乳腺癌患者,通常优选紫杉类药物为基础的方案。单药方案^[4-6]:多西紫杉醇、紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇;联合方案^[9]:TX、GT、TP等,其他可选的药物包括卡培他滨、吉西他滨、长春瑞滨、铂类(顺铂、卡铂、洛铂)等^[10-14]。②对于蒽环类和紫杉类药物治疗均失败的复发转移性乳腺癌患者,可以考虑的药物有卡培他滨、长春瑞滨、吉西他滨、铂类和国内暂未上市的艾立布林、UTD1等,可以考虑单药或联合方案(NX、NP、GX、GP等)^[15-17]。(3)化疗时长:与早期乳腺癌辅助化疗不同,转移性乳腺癌没有固定的治疗周期和时长。疾病进展或不良反应无法耐受时需及时更换治疗。非进展的化疗6~8个周期后应综合考虑疗效、不良反应及患者意愿,决定是否继续原方案化疗。对治疗有效、不良反应轻的患者,建议原方案直到疾病进展;治疗有效但不良反应不能耐受的患者,可考虑原有效的联合方案中的1个药物或更换为口服药物进行维持治疗;联合方案仅能达到疾病稳定(stable disease, SD)的患者,其中1个药物很难达到长期维持的目的,

不良反应能够耐受的继续原方案维持,不能耐受者考虑换药。(4)维持化疗:维持化疗药物应具备高效、低毒、便于长期使用等特点,如口服卡培他滨、长春瑞滨、依托泊苷(VP-16)和环磷酰胺等,必要时(如口服药物均无效时)静脉化疗药物也可用于维持治疗。维持化疗的目的是用适合用于维持的化疗药物,让患者生活质量得以保证的前提下,长期维持疾病缓解的状态,以达到长期控制病情、最终延长生存的目的。激素受体阳性的患者,在联合化疗有效后,也可选择内分泌药物进行维持,称为换药维持。维持治疗过程中仍应定期复查,疾病稳定且不良反应能够耐受者可长期使用至疾病进展。(5)化疗药物再使用问题:对于蒽环类/紫杉类药物(新)辅助治疗有效,或停药1年以上出现复发转移的患者,可考虑再次使用。因蒽环类不可逆的心脏毒性,不优先考虑再使用,特殊情况必须再使用时,应充分评估患者的心脏情况、既往蒽环类药物的累积剂量及不良反应,避免超过限制性剂量。紫杉类、长春瑞滨、卡培他滨、吉西他滨等单药或联合方案,针对转移性乳腺癌治疗有效,因疾病进展以外的原因停药的,均可考虑再使用;疗效好、因不良反应停药的,可考虑减量再使用。(6)国内未批准乳腺癌适应证(但有一定循证医学证据)的可选方案:治疗必要时,建议与患者及家属充分沟通,经患者及家属知情同意并签署协议书后使用。①抗血管生成药物:对于一线或二线化疗快速进展的三阴性乳腺癌患者,或激素受体阳性、内分泌治疗和化疗均快速进展的患者,可考虑另一种化疗药物联合抗血管生成药物(如贝伐单抗^[18-20]、阿帕替尼^[21-23]等)。②PD-L1^[24]/PD1 抗体抑制剂:PD-L1 抑制剂 Atezolizumab 已被 FDA 批准晚期三阴性 PD-L1 阳性的乳腺癌一线治疗适应证,可选择性使用。PD-L1/PD1 抗体抑制剂治疗乳腺癌的新药临床研究国内目前正在进行中,建议鼓励患者积极参与。③PARP抑制剂:PARP 抑制剂奥拉帕利^[25]已被 FDA 批准 gBRCA1/BRCA2 突变的 HER2 阴性晚期乳腺癌适应证,可选择性使用,并鼓励患者参与相关的临床研究。

3.2.3 不适合化疗及终止化疗的时机 (1)不适合化疗的情况:美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体力状态评分 ≥ 3 分、预计自然生存期 <3 个月的患者原则上不推荐化疗,可考虑最佳支持治疗。部分患者经其他不良反应较轻的抗肿瘤治疗(如内分泌治疗、靶向治疗等)或支持治疗有效后,体力状态评分恢复至 ≤ 2 分、预计自然生存期 ≥ 3 个月的患者,可考虑化疗。(2)终止化疗时机:至少连续3种化疗方案均无缓解(指最佳疗效评价为疾病进展)则不再建议化疗,可以根据ER、PR和HER2状态建议其他机制的抗肿瘤治疗(如内分泌治疗、靶向

治疗、抗血管生成治疗、免疫治疗等),或鼓励患者参加新药临床研究,或考虑最佳支持治疗。

3.3 HER2 阳性晚期乳腺癌治疗

3.3.1 治疗原则 所有 HER2 阳性晚期乳腺癌均应尽早给予抗 HER2 治疗,优选化疗联合抗 HER2 治疗;对于部分不适合化疗或疾病进展缓慢的激素受体阳性患者,可考虑内分泌治疗联合抗 HER2 治疗。

3.3.2 治疗方案及药物(按排序优选) (1)一线抗 HER2 治疗:适用于辅助曲妥单抗结束后停药 > 1 年,或既往没有接受过抗 HER2 治疗的患者(包括转移后经过多线化疗患者)。推荐以含曲妥单抗为基础的治疗方案。一线标准方案为 THP(帕妥珠单抗)、TXH、TH、NH、XH 和 T(紫杉醇)CbH^[26-32]。(2)二线抗 HER2 治疗:对曲妥单抗耐药的患者,优选二线抗 HER2 治疗,推荐方案有吡咯替尼联合卡培他滨^[33-35]、拉帕替尼联合卡培他滨(XL)方案^[36]、T-DM1^[37](国内尚未上市)、TKIs+其他化疗药物,或曲妥单抗+其他化疗药物^[38-39]。(3)三线及以上抗 HER2 治疗:经标准的一线 and 二线抗 HER2 治疗进展以后,三线及以上抗 HER2 治疗没有标准方案,原则是选择既往未用过或符合再使用条件的化疗和靶向治疗药物,可以考虑的策略是吡咯替尼^[35]或 T-DM1 单药、化疗联合抗 HER2 治疗、化疗联合含曲妥单抗在内的双靶向治疗(帕妥珠单抗或 TKIs 之一)。对各种抗 HER2 治疗均耐药的患者,不同机制的抗肿瘤药物,如抗血管生成药物、免疫治疗等,目前没有批准乳腺癌适应证,循证医学证据有限,考虑使用时应与患者及家属充分沟通。

3.3.3 抗 HER2 靶向治疗时长 患者接受抗 HER2 治疗联合化疗时,有效的治疗应尽可能持续至疾病进展。对于不能耐受(包括不良反应或患者意愿)继续化疗的患者,可单药抗 HER2 治疗或口服化疗联合抗 HER2 治疗维持;激素受体阳性患者,也可内分泌药物联合抗 HER2 治疗维持。与 HER2 阳性早期乳腺癌抗 HER2 治疗标准时长 1 年不同,晚期乳腺癌抗 HER2 治疗时长尚不清楚,建议维持治疗至疾病进展;对完全缓解 2~3 年的患者,综合评估不良反应、患者意愿等,可暂停抗 HER2 治疗并定期复查(建议参照早期乳腺癌术后复查间隔)。

3.3.4 注意事项 (1)曲妥单抗:治疗前应检测心脏功能,LVEF $\geq 50\%$ 方可使用;治疗期间应每 3 个月监测,如 LVEF $< 50\%$,或绝对值较基线降低 16%,建议暂停曲妥单抗治疗^[40]。(2)TKIs 药物(拉帕替尼、吡咯替尼等):腹泻是其最常见的不良反应之一,尤其吡咯替尼的腹泻管理,目前暂无标准推荐。根据临床实践,建议开始吡咯替尼治疗前,为患者常规备用洛哌丁胺和思密达,并交待患者引起重视。首次出现腹

泻时即给予洛哌丁胺 4 mg,后每腹泻 1 次服用 2 mg,最大量 ≤ 16 mg/d。如仍不能控制在 2 级以下,建议加用思密达,并考虑后续吡咯替尼降低 1 个剂量等级。

3.4 激素受体阳性及 HER2 阴性晚期乳腺癌内分泌治疗

3.4.1 适应证 原发灶或转移灶激素受体阳性、肿瘤缓慢进展、且无内脏危象的患者,优选内分泌治疗。

3.4.2 治疗原则 不推荐内分泌治疗与化疗同时使用;内分泌治疗有效患者应持续使用,直至疾病进展或不良反应无法耐受。

3.4.3 绝经定义 具备下列任一条件,则判定为绝经:(1)年龄 ≥ 60 岁或已行双侧卵巢切除;(2)年龄 < 60 岁且在无化疗、他莫昔芬(tamoxifen, TAM)、托瑞米芬或卵巢抑制等情况下自然闭经 ≥ 12 个月,且促卵泡生成素(follicle-stimulating hormone, FSH)和雌二醇(E2)在绝经后水平;(3)如果正在服用 TAM 或托瑞米芬,年龄 < 60 岁,FSH 和 E2 符合绝经后水平^[40][注:临床研究推荐,FSH > 40 U/L 且 E2 < 110 pmol/L (30 pg/mL)判断为绝经]。

3.4.4 内分泌治疗方案 (1)绝经前:对于绝经前的患者可采取双卵巢切除术、药物性卵巢功能抑制(包括戈舍瑞林、亮丙瑞林)和双卵巢放疗(因不易准确定位,不常规推荐),随后遵循绝经后内分泌治疗指南。(2)绝经后:①未使用过内分泌治疗或 TAM 治疗失败,优先推荐芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)联合 CDK4/6 抑制剂^[41-45];无法应用 CDK4/6 抑制剂的患者,优选方案为氟维司群 500 mg^[46-48]或 AI^[49-51],可选方案为既往未使用过的其他内分泌药物。②AI 治疗失败,优先推荐氟维司群联合 CDK4/6 抑制剂^[52-53];无法应用 CDK4/6 抑制剂的患者,优选方案为氟维司群 500 mg^[46-47],可选方案为氟维司群联合依维莫司^[54]、其他机制 AI^[55-56];非甾体类 AI 失败患者,可选方案还有依西美坦联合依维莫司^[56]、依西美坦联合西达本胺^[55];其他可选方案如孕激素(甲羟孕酮或甲地孕酮)、托瑞米芬、TAM 等。临床医生应综合考虑药物疗效、可及性、肿瘤负荷和耐受性等各种因素合理推荐。③多线内分泌治疗失败的患者,优先考虑化疗;没有标准内分泌治疗方案,原则是使用既往未用过的药物,或既往治疗有效、非进展因素停药的内分泌药物。

4 特殊部位转移的治疗

4.1 骨转移

4.1.1 全身治疗 骨转移应以全身治疗为主。要综合考虑激素受体及 HER2 状态、年龄、是否绝经及疾病进展情况。乳腺癌骨转移一般不直接构成生命威胁,不合并内脏转移的患者生存期相对较长,因此对激

素受体阳性、疾病进展相对缓慢、非内分泌原发耐药的患者优先考虑内分泌治疗;对激素受体阴性、无病间期较短、疾病进展迅速或激素受体阳性但对内分泌治疗原发耐药者优先考虑化疗,单发骨转移或合并无症状内脏转移患者应优先考虑单药;对需要快速控制症状或合并有症状内脏转移的骨转移患者可考虑联合化疗;对 HER2 阳性骨转移患者应同时抗 HER2 治疗。

4.1.2 局部治疗 (1)手术:手术治疗的适应证为一般情况好、预期生存时间 >3 个月的患者,在有效的全身治疗同时,合并下列任一情况者,考虑手术治疗。

①四肢长骨骨皮质周径缺损 $>30\%$;②脊柱转移伴明显疼痛且有明显的责任椎,或合并有脊髓或神经根受压伴有神经症状;③关节周围病灶,影响正常活动者。

治疗目的:①缓解疼痛;②保持承重骨的稳定性;③预防或解除神经压迫;④恢复肢体功能,提高生活质量。方式:单纯内固定术、病灶清除术、骨水泥填充加内固定术、病灶切除加人工关节置换术、椎管减压术、椎体置换术、经皮椎体穿刺/肿瘤骨干水泥成形术等。

(2)放疗:放疗包括体外照射和锶 ^{89}Sr 治疗。体外照射适应证包括骨转移引起的局部持续性疼痛或疼痛反复发作者;承重骨因骨转移发生骨折(或存在骨折风险)行矫形手术固定后;因脊椎转移造成脊髓或神经根受压但无法手术者;经评估考虑近期出现骨相关事件可能性大的承重骨骨转移。治疗目的为缓解或消除症状,保留骨或关节功能,预防骨相关不良事件发生,提高生存质量。对于部分局限性单发骨转移,没有症状的情况下也可考虑放疗,尽可能延长疾病控制时间。照射方式分为局部外照射(包括不同剂量不同分割次数的外照射)和立体定向放射治疗(stereotactic radiotherapy, SRT)。对多发骨病灶临床常用 30 Gy/10 次、20 Gy/5 次和 8 Gy/次;对单发骨转移病灶,可给予较高治疗剂量的常规分割照射或 SRT。 ^{89}Sr 治疗^[57]适应证为多发骨转移伴有疼痛,且 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -MDP 骨显像证实骨转移病灶处骨质代谢活跃。治疗目的为缓解疼痛、恢复功能和改善生活质量;预防和治疗骨相关事件;控制肿瘤进展,延长生存期。重复治疗指征为首次治疗效果良好,但骨痛未完全消失或再发者;首次治疗无效者,也可尝试再次治疗。2 次治疗间隔时间应 ≥ 3 个月。

4.1.3 骨改良药物 包括唑来膦酸、伊班膦酸、帕米膦酸二钠、氯膦酸二钠、地诺单抗等。

(1)使用原则:①骨转移一旦确诊,均应给予骨改良药物治疗;②因肿瘤进展更换全身抗肿瘤方案后,骨改良药物应继续使用;③经过治疗后骨痛缓解是好转的表现,可继续应用骨改良药物。唑来膦酸持续治疗 2 年以上、全身治疗有效、骨病灶相对局限且无明显骨痛的部分患者可延长用药间隔为每 3 个月 1 次^[58]。

(2)停用指征:①出现严重不良反应,且明确与骨改良药物相关;②肿瘤恶化并危及生命;③临床医生认为有必要暂时停药时(如口腔有创治疗前后)。(3)注意事项:①使用前注意肾功能、电解质水平,重点关注肌酐、血清钙、磷酸盐、镁等指标;②严重肾功能不全(肌酐清除率 $\leq 30\text{ mL/min}$)的患者,应根据不同产品的说明书进行剂量调整或延长输注时间;③长期使用双膦酸盐治疗时应补充钙和维生素 D(钙 1 200~1 500 mg/d 及维生素 D₃ 400~800 IU/d);④少数患者长期使用双膦酸盐有发生下颌骨坏死的风险,所以使用双膦酸盐前应进行口腔检查,如需有创治疗,建议治疗后再使用。

4.2 脑转移

4.2.1 全身治疗 目前针对乳腺癌脑转移的治疗药物及疗效有限,但也有部分对颅外转移病灶有效的药物(如卡培他滨等^[59])可使脑转移病灶缩小的报道,因此建议对脑转移病灶较小的无脑部症状患者先行全身系统治疗,2 个周期后同时对脑部病灶行疗效评价,有效患者可延后脑部放疗的时间,但对颅外病灶有效、脑转移病灶进展的患者,可继续原方案,同时加用脑部局部治疗。研究显示,卡培他滨联合 TKIs(如拉帕替尼^[60]或吡咯替尼^[35]等)对 HER2 阳性乳腺癌脑转移患者有效。

4.2.2 局部治疗 (1)手术:符合以下所有条件的脑转移患者适合(但不是必须)手术治疗:①不伴脑膜转移;②转移病灶数目 ≤ 3 个;③颅外病灶控制良好;④无手术禁忌。对转移病灶数目 >3 个的多发脑转移,可考虑对相对较大且造成脑部症状或颅压升高风险的病灶行姑息性切除,其他小病灶在全身治疗有效的前提下观察,或给予脑部放疗。治疗目的:明确诊断,减轻肿瘤负荷,缓解脑部症状。方式:颅内肿物切除术、减压术。(2)放疗:需要通过预后评估(RPA、BCGPA)、综合颅外病灶控制情况、脑部病灶大小、数量和性质,是否合并脑部症状等,并平衡长期生存和不良反应,选择放疗时机和方式,采取个体化治疗策略。适应证:伴或不伴神经系统症状的中枢神经系统转移。目的:控制疾病,缓解症状,改善生存。方式:全脑放疗(whole brain radiotherapy, WBRT)和 SRT, SRT 包括立体定向放射外科治疗(stereotactic radiosurgery, SRS)和分次立体定向放射治疗(fractionated stereotactic radiotherapy, FSRT)。原则^[61]:①预后良好且仅有单个脑转移灶的患者,根据转移灶的大小、手术切除的可行性、有无症状,可选择的治疗方案包括:手术切除联合放疗、SRS、FSRT 或 SRS 加或不加 WBRT。②预后良好且转移灶数目有限(2~4 个)的患者,具体方案的选择考虑病灶是否可切除及有无症状;有症状且病灶较大者,推荐手术切除联合放疗;病

灶直径较小的推荐 SRS, 或 SRS 加或不加 WBRT; 对直径 $<3\sim 4$ cm 的病灶, 行手术切除联合术后放疗; 对于直径 $>3\sim 4$ cm 的病灶可行 FSRT。③对于存在弥漫性病灶及广泛转移但预后相对较好的患者, 及有脑膜转移患者, 建议 WBRT。④对预后较差的患者, 可选择 WBRT、最佳支持治疗或姑息治疗。⑤对放疗后复发的患者, 根据初始放疗方式、复发病灶是否相对局限、患者整体预后情况, 决定治疗方案, 可选择的方案有 SRT、WBRT、手术、最佳支持治疗、参加临床研究等。⑥WBRT 可改善全脑疾病控制、延长疾病控制时间, 但增加神经认知障碍的风险, 对预后良好、预计可长期生存的患者不优先推荐, 对适合 WBRT 的患者, 需与患者充分沟通治疗的受益与风险, 结合患者意愿, 做出治疗决策。(3) 对症治疗: 有症状的脑转移需给予对症支持治疗, 如糖皮质激素(地塞米松)、甘露醇、利尿剂等。

4.3 肝转移

4.3.1 全身治疗 按照全身系统治疗策略。

4.3.2 局部治疗 对乳腺癌肝转移局部治疗的前瞻性随机对照临床研究数据有限。局部治疗可选择性应用于体力状态良好、肝脏累及少、无肝外病变、经全身治疗病情稳定的患者。目前, 尚无数据支持最佳治疗方式, 可选择的方式有肝脏介入治疗(栓塞、消融等)、转移灶切除术、SRT 等。

(1) 肝动脉栓塞: 适应证包括全身系统治疗后肝内多发转移瘤缓解不佳或疾病进展, 且血供相对丰富(增强 CT 动脉期可见强化), 其他部位转移相对较轻的患者。目的为局部控制肝转移病灶, 尽可能延长患者生存。(2) 肝内转移瘤消融治疗: 适应证为肝内单发转移瘤长径 ≤ 5 cm, 或转移病灶数目 2~3 个但长径 ≤ 3 cm 可实现肝内病灶完全消融。不符合完全消融条件的患者, 可根据病情需要, 考虑姑息性局部消融, 以减轻肝内肿瘤负荷。常见的消融方式有射频消融、微波消融、氩氦刀冷冻消融等。(3) 转移灶切除术: 晚期乳腺癌肝转移原则上以全身治疗为主, 不优先选择转移灶切除术。研究显示, 结直肠癌的局限肝转移行肝转移灶切除术, 可改善生存, 因此对于乳腺癌局限的肝转移灶切除术需谨慎考虑。(4) SRT: 缺乏前瞻性的临床研究, 临床实践中对于部分局限的单发肝转移灶、全身治疗疗效不佳的局限肝转移灶、引起或即将引起胆管阻塞或消融治疗有风险的特殊部位肝转移灶可谨慎考虑 SRT, 尽可能延缓肿瘤进展、改善症状, 以期达到延长患者生存的目的。

4.4 乳腺区域复发

4.4.1 定义 (1) 局部复发: 是指保留乳房术后同侧乳腺、(改良)根治术后同侧胸壁或手术瘢痕部位的复发。(2) 区域复发: 同侧锁骨上、锁骨下、腋窝或内乳淋

巴结的复发。(3) 孤立的局部区域复发: 局部区域复发不伴同时发生(4 个月内)的远处转移。

4.4.2 治疗原则 孤立的局部区域复发与伴有全身转移的局部区域复发治疗目的不同, 建议首先评估再次根治的可行性。对不能达到再次根治的患者, 以全身治疗为主。对可能达到再次根治的患者, 可考虑的治疗策略如下: (1) 建议参考术前新辅助治疗的思路, 先给予全身系统治疗并评价疗效, 对肿瘤明显缓解的患者, 完成既定治疗周期后, 考虑手术治疗和(或)放疗, 对既往未放疗过的不适合手术的患者推荐给予根治性放疗。(2) 先手术切除, 再全身系统治疗^[62]。不推荐先放疗、再全身药物治疗的次序。

4.5 首诊 IV 期乳腺癌

4.5.1 全身治疗 转移灶相对局限, 可考虑参照新辅助治疗的思路选择方案; 转移灶相对广泛, 应按照转移性乳腺癌全身系统治疗的策略选择方案。

4.5.2 原发灶姑息切除术适应证 (1) 仅有骨或软组织转移, 全身治疗有效后可考虑乳腺姑息切除术。(2) 对有内脏转移、原发灶可手术切除的患者。全身治疗对原发灶及转移灶均有效的情况下, 需结合患者意愿, 决定是否行乳腺姑息切除术, 同时继续全身维持治疗; 全身治疗对远处转移病灶有效、但原发灶耐药的患者, 建议积极考虑乳腺姑息切除术, 术后继续原有效方案; 全身治疗效果不佳, 但原发灶影响患者生活质量时, 可谨慎考虑行乳腺姑息切除术^[63]。

4.5.3 乳腺局部介入及放疗适应证 (1) 原发灶较大、伴有影响患者生活质量且急需控制的症状; 全身治疗对原发灶疗效不佳, 无法手术的患者, 可考虑局部介入治疗, 或放疗, 或局部介入联合放疗, 增加局部控制率, 改善患者生活质量。(2) 全身治疗有效但原发灶耐药、拒绝乳腺姑息切除手术的患者, 可考虑原发灶放疗, 继续原方案或更换全身治疗方案。(3) 乳腺姑息切除术后, 不建议常规行乳腺及区域淋巴结根治性放疗。

顾问:

崔树德 左文述(山东省肿瘤医院乳腺病中心)

组长:

刘真真 闫敏

执笔人:

闫敏

专家团成员(按姓氏拼音排序)

崔树德 河南省肿瘤医院乳腺科
程洪涛 河南省肿瘤医院介入科
陈秀春 河南省肿瘤医院乳腺科

陈学军 河南省肿瘤医院影像科
 刘真真 河南省肿瘤医院乳腺科
 陆寓非 河南省肿瘤医院放疗科
 卢振铎 河南省肿瘤医院乳腺科
 王承正 河南省肿瘤医院乳腺科
 王家强 河南省肿瘤医院骨软组织科
 王修身 河南省肿瘤医院放疗科
 肖金成 河南省肿瘤医院介入科
 杨 辉 河南省肿瘤医院核医学科
 姚伟涛 河南省肿瘤医院骨软组织科
 闫 敏 河南省肿瘤医院乳腺科
 赵 明 河南省肿瘤医院神经外科

秘书:

律慧敏 河南省肿瘤医院乳腺科
 张梦玮 河南省肿瘤医院乳腺科
 牛李敏 河南省肿瘤医院乳腺科

利益冲突:

本共识不存在与工作职责冲突的任何个人经济或非经济利益以及任何直接或间接的义务和责任。

参考文献

- [1] 江泽飞,陈佳芝,牛晓辉,等. 乳腺癌骨转移和骨相关疾病临床诊疗专家共识(2014版)[J]. 中华医学杂志,2015,95(4):241-247.
Jiang ZF,Chen JY,Niu XH,et al. Experts consensus of bone metastasis of breast cancer and bone disease diagnosis and treatment (2014)[J]. National medical journal of China,2015,95(4):241-247.
- [2] Eisenhauer EA,Therasse P,Bogaerts J,et al. New response evaluation criteria in solid tumours; revised RECIST guideline(version 1.1) [J]. Eur J Cancer,2009,45(2):228-247.
- [3] Cardoso F,Costa A,Norton L,et al. 1st international consensus guidelines for advanced breast cancer(ABC1) [J]. Breast,2012,21(3):242-252.
- [4] Rd BH. Single-agent docetaxel(Taxotere) in randomized phase III trials[J]. Semin Oncol,1999,26(9):1-6.
- [5] Seidman AD,Tiersten A,Hudis C,et al. Phase II trial of paclitaxel by 3-hour infusion as initial and salvage chemotherapy for metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol,1995,13(10):2575-2581.
- [6] Perez EA,Vogel CL,Irwin DH,et al. Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol,2001,19(22):4216-4223.
- [7] Gradishar WJ,Tjulandin S,Davidson N,et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer[J]. J Clin Oncol,2005,23:7794-7803.
- [8] Gradishar W,Dimitry K,Sergey C,et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol,2009,27(22):3611-3619.
- [9] Mavroudis D,Papakotoulas P,Ardavanis A,et al. Randomized phase III trial comparing docetaxel plus epirubicin versus docetaxel plus capecitabine as first-line treatment in women with advanced breast cancer[J]. Ann Oncol,2010,21(1):48-54.
- [10] Bajetta E,Procopio G,Celio L,et al. Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women[J]. J Clin Oncol,2005,23(10):2155-2161.
- [11] Seidman AD. Gemcitabine as single-agent therapy in the management of advanced breast cancer[J]. Oncol,2001,15(2 Suppl 3):11-14.
- [12] Zelek L,Barthier S,Riofrio M,et al. Weekly vinorelbine is an effective palliative regimen after failure with anthracyclines and taxanes in metastatic breast carcinoma[J]. Cancer,2001,92(9):2267-2272.
- [13] Tutt A,Tovey H,Cheang MCU,et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups; the TNT Trial[J]. Nat Med,2018,24(5):628-637.
- [14] 律慧敏,张梦玮,牛李敏,等. 晚期乳腺癌含洛铂联合化疗方案疗效及安全性[J]. 中华肿瘤防治杂志,2018,25(11):803-806.
Lv HM,Zhang MW,Niu LM,et al. Efficacy and safety of loba-platin-based combination chemotherapy in advanced breast cancer[J]. Chinese journal of cancer prevention and treatment,2018,25(11):803-806.
- [15] 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 randomized, open-label,multicenter,phase III trial[J]. Lancet Oncol,2015,16(4):436-446.
- [16] 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.
- [17] Zhang P,Sun T,Zhang Q,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.
- [18] Miller K,Wang M,Gralow J,et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer[J]. N Engl J Med,2007,357(26):2666-2676.
- [19] Pivot X,Schneeweiss A,VerlTla S,et al. Eacacy and safety of bevacizumab in combination with docetaxel for the first line treatment of elderly patients with locally recurrent or metastatic breast cancer; results from AVADO[J]. Eur J Cancer,2011,47(16):2387-2395.
- [20] Robrt NJ,Dieras V,Glaspy J,et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent OF metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol,2011,29(10):1252-1260.
- [21] Hu X,Zhang J,Xu B,et al. Multicenter phase II study of apatinib, a novel VEGFR inhibitor in heavily pretreated patients with metastatic triple-negative breast cancer[J]. Int J Cancer,2014,135(8):1961-1969.
- [22] Hu X,Cao J,Hu W,et al. Multicenter phase II study of apatinib

- in non-triple-negative metastatic breast cancer [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14(1): 820.
- [23] 律慧敏, 张梦玮, 闫敏, 等. 甲磺酸阿帕替尼单药治疗多药耐药晚期乳腺癌临床观察[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(16): 1246-1249. Lv HM, Zhang MW, Yan M, et al. Clinical observation of apatinib mesylate for the treatment of multi-drug resistant advanced breast cancer [J]. *National medical journal of China*, 2018, 98(16): 1246-1249.
- [24] Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 29(379): 2108-2121.
- [25] 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.
- [26] Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(8): 724-734.
- [27] Wardley AM, Pivrot X, Morales-Vasquez F, et al. Randomized phase II trial of first-line trastuzumab plus docetaxel and capecitabine compared with trastuzumab plus docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(6): 976-983.
- [28] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(11): 783-792.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] Schaller G, Fuchs I, Gonsch T, et al. Phase II Study of capecitabine plus trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines or taxanes [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(22): 3246-3250.
- [32] Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al. Randomized phase III study of trastuzumab paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2 overexpressing metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18): 2786-2792.
- [33] Ma F, Li Q, Chen S, et al. Phase I study and biomarker analysis of pyrotinib, a novel irreversible pan-ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(27): 3105-3112.
- [34] Ma F, Ouyang Q, 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.
- [35] Jiang ZF. Pyrotinib combined with capecitabine in women with HER2+ metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab and taxanes; a randomized phase 3 study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37: 35s.
- [36] Cameron D, Casey M, Press M, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab; updated efficacy and biomarker analyses [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 112(3): 533-543.
- [37] 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.
- [38] von Minckwitz G, Du Bois A, 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.
- [39] Extra JM, Antoine EC, Vincent-Salomom A, et al. Efficacy of trastuzumab in routine clinical practice and after progression for metastatic breast cancer patients; the observational Hermine study [J]. *Oncologist*, 2010, 15(8): 799-809.
- [40] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017版) [J]. *中国癌症杂志*, 2017, 27(9): 695-760. Chinese Anti-Cancer Association, Committee of Breast Cancer Society. Guidelines and norms of breast cancer diagnosis and treatment of Chinese Anti-Cancer Association [J]. *China oncology*, 2017, 27(9): 695-760.
- [41] Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(1): 25-35.
- [42] Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in advanced breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(20): 1925-1936.
- [43] Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18): 1738-1748.
- [44] 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.
- [45] Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35: 3638-3646.
- [46] Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Final overall survival; fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(1): djt337.
- [47] Zhang Q, Shao Z, Jiang Z, et al. Fulvestrant 500 mg vs 250 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer: a randomized, double-blind registrational trial in China [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(35): 57301-57309.
- [48] Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1mg for hormone receptor-positive advanced breast

- cancer(FALCON): an international, randomized, double-blind, phase III trial[J]. *Lancet*, 2017, 388(10063): 2997-3005.
- [49] Bonnetterre J, Buzdar A, Jean-Marc AN, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma[J]. *Cancer*, 2001, 92(9): 2247-2258.
- [50] Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women; analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(11): 2101-2109.
- [51] Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women; the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(30): 4883-4890.
- [52] Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy(PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(4): 425-439.
- [53] Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer; MONALEESA-3[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(24): 2465-2472.
- [54] Kornblum N, Zhao F, 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.
- [55] Jiang ZF, Li W, Hu XC, et al. Tucidinostat 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.
- [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.
- [57] 中华医学会核医学分会转移性骨肿瘤治疗工作委员会. 氯化锶 [⁸⁹Sr]治疗转移性骨肿瘤专家共识(2017年版)[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2018, 38(6): 412-415.
- The Chinese Society of Nuclear Medicine Working Committee for Treatment of Bone Metastases. Expert consensus on strontium-89 chloride treatment of bone metastases (2017) [J]. *Chinese journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2018, 38(6): 412-415.
- [58] Hortobagyi GN, Van Poznak C, Harker WG, et al. Continued treatment effect of zoledronic acid dosing every 12 vs 4 weeks in women with breast cancer metastatic to bone: The OPTIMIZE-2 Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(7): 906-912.
- [59] Zhang J, Zhang L, Yan Y, et al. Are capecitabine and the active metabolite 5-Fu CNS penetrable to treat breast cancer brainmetastasis? [J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, 43(3): 411-417.
- [60] 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.
- [61] Ramakrishna N, Temin S, Chandralapaty S, et al. Recommendations on disease management for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases; ASCO clinical practice guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(27): 2804-2807.
- [62] Aebi S, Gelber S, Lang I, et al. Chemotherapy prolongs survival for isolated local or regional recurrence of breast cancer: The CALOR trial (Chemotherapy as adjuvant for locally recurrent breast cancer; IBCSG 27-02, NSABP B-37, BIG 1-02)[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(24 Suppl): S3-2-S3-2.
- [63] Soran A, Ozmen V, Ozbas S, et al. Randomized trial comparing resection of primary tumor with no surgery in stage IV breast cancer at presentation: protocol MF07-01[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(11): 3141-3149.

收稿日期: 2019-10-28 修回日期: 2019-11-05

(编辑: 边莉)

【本文文献著录格式】

河南省肿瘤医院乳腺癌诊疗共识专家团队. 河南省肿瘤医院晚期乳腺癌专家诊疗共识[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2019, 26(24): 1846-1854.
DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2019.24.05