

· 标准与规范 ·

中国晚期乳腺癌临床诊疗专家共识 2016

徐兵河 江泽飞 胡夕春

代表中国抗癌协会乳腺癌专业委员会

晚期乳腺癌(ABC)患者在选择治疗方案以及疗效方面有其特殊性的,并且目前尚缺乏公认的标准治疗方案,如何帮助患者做出正确的治疗选择,是每一位肿瘤科医师面临的挑战。晚期乳腺癌患者的总体中位生存期为2~3年,不同分子亚型的情况有所不同。对于人类表皮生长因子受体2(HER2)阳性晚期乳腺癌患者,抗HER2治疗改变了HER2阳性乳腺癌的自然病程,并显著延长了生存时间;但是对于三阴性晚期乳腺癌患者,其总体预后尚未取得明显改善;另外,对于最常见的激素受体(HR)阳性晚期乳腺癌患者,近年来新增了多种治疗药物,如氟维司群、CDK4/6抑制剂等^[1-2]。2016年,在中国抗癌协会乳腺癌专业委员会的倡导下,国内乳腺癌病理和影像诊断、治疗方面的专家对国内外晚期乳腺癌治疗的研究数据进行分析、总结和讨论,经过反复讨论和多次修改,制订出《中国晚期乳腺癌临床诊疗专家共识2016》。需要强调的是,本共识是供中国范围内应用的诊疗建议,而各个地区可能需要根据现代肿瘤学的基本原则进行必要的调整,即结合晚期疾病的特殊性和每位患者的个体差异予以多学科、个体化的综合治疗。

一、指南总则

乳腺癌是严重威胁全世界女性健康的第一大恶性肿瘤,预计2015年中国新发乳腺癌病例达27.2万,死亡约7万余例^[3],在每年新发乳腺癌病例中3%~10%的妇女在确诊时即有远处转移。早期患者中30%~40%可发展为晚期乳腺癌,5年生存率约20%^[4]。ABC是乳腺癌发展的特殊阶段,在治疗选择及疗效方面均不同于乳腺癌的其他阶段。ABC患者面临着来自疾病本身、心理和经济等多方面的压力。

20世纪末提出的多学科综合治疗理念是肿瘤学领域的重大成就之一。根据这一理念,医师需要为每个患者提供个体化的医疗措施,同时各学科相

关人员的积极合作有助于为患者制订更好的治疗方案。乳腺病专科的建立是另一重要举措,我国最早的乳腺癌中心成立于20世纪90年代,并在近20年的发展中得以不断完善。多学科合作和乳腺病专科的成立在乳腺疾病诊疗方面具有里程碑意义,尤其在早期乳腺癌的治疗中发挥了重要作用。然而,对于ABC患者的治疗,多学科合作尚显不足,尤其是针对某些特定转移部位(例如骨转移、脑转移)的综合治疗还亟待加强。本共识中的一部分建议针对不可手术的局部晚期乳腺癌(LABC)和转移性乳腺癌(MBC)或IV期乳腺癌均适用,而另一些建议则仅适用于MBC。

1. ABC管理复杂,多学科参与非常重要(包括肿瘤科、放疗科、外科、影像科、病理科、妇科、心理肿瘤学家、社会工作者、护士和姑息治疗专家)。

2. 患者一旦被诊断为ABC,个性化提供适当的心理关怀、支持治疗和症状相关的干预作为常规。

3. 确诊为ABC后,同患者讨论未来的治疗及护理目标,与患者沟通ABC虽然通常很难治愈,但合理的治疗能够显著延长生存时间,部分患者可长期带瘤生存。谈话时应选择患者易于接受的语言,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。

4. 选择治疗决定时,应平衡生存期和生活质量,考虑患者意愿,尽可能鼓励患者与其亲属一同商讨治疗决定,遵循个体化原则,以满足患者的需求。

5. 应注意ABC治疗费用的问题。因此做出治疗决定时应综合考虑包括经济承受能力、生活质量、预期寿命、患者意愿等多方面因素。

6. 患者的主观感受往往反映了症状的严重程度、同时反映治疗对患者生活质量产生的影响,应准确地收集这些信息并结合其他临床评估方法,鼓励患者记录症状。以往患者感受常与医生记录不一致,有可能医生未能完全描述患者的疾病体验,如仅简单记录精神恐惧、失落、厌食、恶心、呕吐等症状,患者参与记录症状显得更为重要。

7. 关注长期生存者的生活质量,如担心长期治

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.22.002

通信作者:徐兵河,100021 北京,中国医学科学院肿瘤医院内科,Email:xubinghe@medmail.com.cn

疗的不良反应、恐惧肿瘤复发,化疗导致记忆力下降、睡眠不足,在家庭护理、基础治疗措施、工作需求、社会融入等方面的需求。

二、肿瘤评估原则

诊断分期相关检查至少应包括病史、体格检查、血液学检查(如:血常规、肝肾功能、血电解质、肿瘤标志物)和影像学检查。若准备进行曲妥珠单抗治疗,还应加入心功能检查(如心脏彩超检查)等。影像学检查部位应包括胸(X线片,必要时行CT)、腹(超声,必要时行CT或MRI)、骨扫描等。当需要明确是否复发或判断是否为多发病灶时可考虑选择PET-CT^[5]。由于目前缺乏高级别的证据的支持,不推荐PET-CT作为常规检查。肿瘤标志物是评价治疗反应的辅助指标,尤其在缺少可测量病灶时意义更加重要。但肿瘤标志物的变化不能作为调整治疗的依据。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,包括头颅CT或MRI。无症状的患者,不应常规接受头部影像学检查,包括HER2阳性和三阴性患者,这两类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,一旦怀疑有脑转移可能时,及时考虑接受头部影像学检查。如果临床上可行,推荐进行转移灶的活检以明确诊断,尤其是在首次诊断转移时。确诊转移后建议进行至少一次乳腺癌生物学指标的再评估(如HR、HER2和Ki67)。

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,尤其在缺少可测量病灶时意义更加重要。ABC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,应同时结合影像学检查来明确判断,以决定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个月后再次复查。

内分泌治疗(ET)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,例如疾病相对惰性、进展缓慢等,可以考虑适当延长评价间隔时间。如果怀疑疾病进展(PD)或出现明显疾病相关症状,应及时采取进一步检查。在进行影像检查的同时,应详细记录病史和体格检查的情况。

三、ABC治疗基本原则

1. 治疗选择应考虑HR和HER2状态、既往治

疗(疗效、毒性、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,并应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。

2. 当原发灶和转移灶检测结果不一致时,只要有1次HR和(或)HER2阳性,就应推荐相应的内分泌治疗和(或)抗HER2治疗^[6]。

3. 对高龄患者也应该根据具体病情尽量给予合理、有效的治疗,对于年轻患者应避免过度治疗。

4. 对于初治IV期乳腺癌患者切除原发病灶是否能够获益尚有争论^[7],部分患者可以考虑姑息性手术。目前证据均来自回顾性研究,存在选择性偏倚,最终结果还有待前瞻性临床试验进一步证实。

5. 单个病灶的局部复发晚期乳腺癌应尽可能选择根治性治疗包括乳腺切除术、根治术联合辅助放疗或根治术联合局部加量照射。如果选择局部手术,应尽可能完全切除复发肿瘤。不适合手术切除的患者,全身治疗仍应作为主要治疗手段。在全身治疗的基础上,对于急需缓解症状或解除并发症的患者可采用局部治疗^[8]。

四、不可手术的局部晚期,非炎性乳腺癌

约20%的乳腺癌在首诊时为LABC。LABC通常包括可手术的原发性乳腺癌(II B, III A期)和(或)累及皮肤或胸壁和(或)广泛淋巴结受累(III B, III C期)。本共识仅针对不可手术、尚未扩散至远处的LABC。

1. 开始治疗前,应行穿刺活检,获得组织学及生物标志物表达情况(ER、PR、HER2和Ki67),以协助制定治疗方案。LABC存在高转移风险,开始全身治疗前建议完整评估分期,包括病史、体格检查、实验室检查、胸腹部影像、骨扫描。可选择行PET-CT(若可行)。

2. 全身治疗(非手术或放疗)应为初始治疗。若全身治疗、甚至放疗后,LABC仍为不可手术,不应行姑息性乳房切除,除非手术可改善总体生活质量。在大部分情况下推荐多学科综合治疗(全身治疗、手术、放疗)。化疗优先考虑含蒽环、紫杉类药物的方案。对于HER2阳性的局部晚期乳腺癌,推荐曲妥珠单抗与紫杉类药物同时使用,可提高病理完全缓解(pCR)率。与蒽环类药物同时使用并没有提高pCR率,发生心脏毒性的风险增高,推荐蒽环类药物与曲妥珠单抗序贯使用。对于Luminal型的乳腺癌,初始治疗选择化疗或内分泌治疗,取决于肿

瘤特征(分级、HR 表达水平及 HER2 状况、肿瘤进展的速度)及患者特征(月经状态、PS 体力评分、并发症)及意愿等。

3. 不可手术的 LABC 经过全身治疗多数可转变为可手术乳腺癌,可行保乳手术的比例取决于肿瘤本身和患者特征,对于不能行保乳术和所有的炎性乳腺癌患者,全乳切除加腋窝淋巴结清扫仍然是标准的手术方式^[9]。

五、不可手术的局部晚期,炎性乳腺癌

1. 总体治疗原则与非炎症性局部晚期乳腺癌一致,首选全身治疗。

2. 绝大部分情况下建议行乳腺切除术联合腋窝淋巴结清扫。

3. 不推荐行即刻乳房重建术。

4. 即使在全身治疗获得 pCR 的情况下,应行局部-区域放疗(胸壁和淋巴结)。

六、ER 阳性/HER2 阴性晚期乳腺癌治疗

1. 重要的 ABC 定义:内脏危象:由症状、体征、实验室检查、疾病快速进展确认的数个脏器功能异常。内脏危象并非单纯指存在内脏转移,而指危重的内脏情况需快速有效治疗而控制疾病进展,尤其指进展后就失去化疗机会的情况。(1)原发性内分泌耐药:术后辅助内分泌治疗 2 年内出现复发转移,或转移性乳腺癌内分泌治疗 6 个月内出现疾病进展。(2)继发性内分泌耐药:术后辅助内分泌治疗 2 年后出现复发转移,或在完成辅助内分泌治疗 12 个月内出现复发转移,或一线内分泌治疗 ≥ 6 个月出现进展^[10]。

2. 治疗原则:对于 HR 阳性、HER2 阴性的 MBC,病变局限在乳腺、骨和软组织以及无症状,肿瘤负荷不大的内脏转移患者,可以优先选择内分泌治疗。但对于内分泌治疗耐药、肿瘤快速进展、内脏广泛转移或症状明显,需要快速减轻肿瘤负荷的患者应该先给予化疗等更有效的治疗^[11]。

对于既往内分泌治疗有效的患者(TTP > 6 个月),无论患者是否绝经,后续内分泌治疗仍然有可能控制肿瘤,疾病进展后可以换用不同作用机制的其他内分泌药物治疗。连续三线内分泌治疗无效通常提示内分泌耐药,应该换用细胞毒药物治疗。在内分泌治疗期间,应每 2~3 个月评估一次疗效,未进展患者应继续维持治疗。如肿瘤出现进展,应根据病情决定更换新的内分泌治疗或改用化疗等治疗。

对于不适合内分泌治疗的患者,可先行化疗,在

疾病得到有效控制后再给予内分泌维持治疗。这种治疗策略虽然尚未在随机临床试验进行评价,但在临床实践中被广泛应用。

在晚期一线治疗中,FACT 研究比较了氟维司群联合阿那曲唑与阿那曲唑单药治疗的疗效^[12]。结果显示联合组的疾病进展时间(TTP)并不优于单药组;S0226 研究采用同样的方案,但入组人群中包含了更多既往未用过他莫昔芬治疗的患者,结果显示联合组无进展生存期(PFS)优于单药组^[13]。在二线治疗中,一项 III 期对照研究显示氟维司群联合阿那曲唑或依西美坦的疗效与单药氟维司群相似。目前证据尚不支持氟维司群联合内分泌治疗。

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期,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,专家组认为对具有肿瘤进展缓慢、无复发生存时间(RFS)较长、单纯骨和软组织转移等特征的 ER/PR 阴性 MBC 人群仍有可能从内分泌治疗中获益;美国国立综合癌症网络(NCCN)指南也特别指出,对于这部分患者也可给予内分泌治疗。

长期内分泌治疗后耐药发生率较高,临床前研究发现耐药机制可能与哺乳动物西罗莫司靶蛋白(m-TOR)信号传导通路的激活有关。已有临床研究证实依维莫司联合内分泌治疗使用较单纯内分泌治疗可显著延长既往内分泌治疗失败患者的 PFS^[14]。

CDK4/6 抑制剂 palbociclib 联合来曲唑对比单药来曲唑治疗绝经后晚期乳腺癌 II 期临床试验^[15],结果 PFS 从 10 个月延长至 20 个月,提示 palbociclib 联合来曲唑可作为绝经后晚期乳腺癌的一线治疗,全球及含中国人群的 III 期临床试验正在进行中。palbociclib 联合氟维司群作为内分泌耐药后的 III 期临床试验结果对比单药效果好,PFS 延长约 5 个月,同时生活质量获得改善^[16]。基于该结果,palbociclib 联合氟维司群可作为二线内分泌治疗。

3. 内分泌治疗药物的选择:绝经前乳腺癌患者复发转移后,首选卵巢抑制(戈舍瑞林或亮丙瑞林)或手术去势联合内分泌药物治疗,如果辅助治疗中未使用他莫昔芬或者已中断他莫昔芬治疗超过 12 个月,可选择他莫昔芬联合卵巢抑制或去势。如果辅助治疗接受过他莫昔芬治疗的患者,可选择卵巢抑制或去势联合芳香化酶抑制剂(AI)。国内一项 II 期研究证实,依西美坦联合戈舍瑞林用于二线

治疗绝经前局部进展或晚期乳腺癌, PFS 达 13 个月, 客观缓解率 38.6%, 除了对骨或软组织转移有效, 对肺转移等内脏转移患者, 联合内分泌治疗也可获得较高的缓解率^[17]。另有一些国内外临床研究结果也显示, 阿那曲唑或来曲唑联合卵巢抑制对晚期乳腺癌有较好疗效。

绝经后患者一线内分泌治疗首选 AI, 对于经济条件受限的地区和人群, 他莫昔芬或托瑞米芬也可以作为一线治疗药物。晚期乳腺癌患者在选择内分泌治疗药物时, 应考虑患者在辅助治疗阶段使用的内分泌药物种类和时间。目前对一线内分泌治疗失败后的 MBC, 可以选择的药物包括: 他莫昔芬、托瑞米芬、不同机制的 AI、氟维司群、孕激素类药物等。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 AI 时, 因为年轻患者化疗后月经恢复的比例比年长的患者高。

乳腺癌内分泌治疗耐药后的靶向治疗选择。临床前研究认为内分泌耐药机制可能与 m-TOR 信号传导通路激活有关。Ⅲ期随机对照临床研究 BOLERO-2 证实: 对非甾体类 AI 治疗失败后的 HR 阳性/HER2 阴性绝经后 ABC 患者^[18], 依维莫司联合依西美坦与依西美坦单药相比, 显著延长 PFS, 分别为 11 个月和 4.1 个月, 联合组不良反应发生率较高, 应根据病情, 权衡治疗可能取得的疗效和药物的不良反应、药物的可获得性及患者的意愿决定治疗的选择。目前, 依维莫司尚未在中国获批此适应症。

七、HER2 阳性晚期乳腺癌治疗

(一) 治疗原则

1. 复发转移性乳腺癌患者应尽量再次检测 HER2, 以明确 HER2 状态。对病情发展不符合 HER2 状态特点的患者, 更应重新检测 HER2 状态, 即可以是原发病灶, 也可以是复发转移灶^[19]。

2. 对于 HER2 阳性 [IHC (3+) 或 ISH 显示 HER2 基因扩增] 的晚期乳腺癌患者, 除非患者存在禁忌证, 都应尽早开始抗 HER2 治疗。HER2 状态未明确, 应慎重决定是否使用抗 HER2 治疗。

3. 辅助使用过曲妥珠单抗治疗的晚期乳腺癌患者, 仍应接受抗 HER2 治疗。推荐对停用曲妥珠单抗至复发间隔时间 ≤ 12 个月患者可选用二线抗 HER2 方案治疗; 而对停用曲妥珠单抗至复发间隔时间 > 12 个月以上的患者选择曲妥珠单抗或曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联合细胞毒药物作为一线抗 HER2 治疗方案。

4. 尽管曲妥珠单抗单药治疗 HER2 阳性复发

转移乳腺癌有一定疗效, 但曲妥珠单抗与多种化疗药物具有协同增效作用, 联合化疗效果更好。

5. 对于 HER2 阳性/HR 阳性的晚期乳腺癌患者, 优先考虑抗 HER2 治疗联合化疗。抗 HER2 治疗联合芳香化酶抑制剂对比芳香化酶抑制剂显示 PFS 获益^[20-21], 部分不适合化疗或进展缓慢的患者可以考虑抗 HER2 治疗联合芳香化酶抑制剂治疗。

(二) 治疗方案

1. 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 HER2 阳性晚期乳腺癌, 曲妥珠单抗联合化疗疗效和安全性均优于拉帕替尼联合化疗^[22]。

2. HER2 阳性晚期乳腺癌在曲妥珠单抗联合紫杉类药物的基础上加用帕妥珠单抗进一步延长患者生存, 中位生存期达 56.5 个月^[23]。一线抗 HER2 治疗方案首选曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗和紫杉类药物, 除了联合紫杉醇、多西他赛以外, 也可联合其他的化疗药物。帕妥珠单抗目前在中国尚未上市。

3. 当无法获得帕妥珠单抗时, 曲妥珠单抗联合紫杉类药物肿瘤缓解率可达 50% ~ 60%, 生存期显著延长^[24]。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安全的, 如长春瑞滨、卡培他滨、吉西他滨、脂质体蒽环类等, 联合节拍化疗也是合理的方案。但一般不推荐一线使用拉帕替尼联合化疗的方案。应考虑既往治疗、联合用药的毒性, 根据不同患者情况选择不同的联合治疗方案。

4. 患者接受曲妥珠单抗联合化疗时, 应持续至少 6 ~ 8 周期, 取决于肿瘤疗效和患者对化疗的耐受程度。抗 HER2 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毒性, 曲妥珠单抗治疗可持续使用至疾病进展, 激素受体阳性患者可以考虑曲妥珠单抗联合内分泌维持治疗。如治疗后肿瘤完全缓解数年, 也可考虑暂时中断治疗, 待复发后再考虑曲妥珠单抗治疗, 以减轻患者经济负担。

5. 抗 HER2 治疗失败后的患者, 持续抑制 HER2 通路可带来生存获益, 应继续抗 HER2 治疗。T-DM1 是曲妥珠单抗治疗失败后首选的治疗方案^[25]。在无法获得 T-DM1 时可选择其他二线治疗方案, 包括继续曲妥珠单抗联合另一种细胞毒性药物; 拉帕替尼联合卡培他滨和曲妥珠单抗联合拉帕替尼双靶向都是可选方案。有证据证实相比于阿法替尼, 曲妥珠单抗作为二线抗 HER2 治疗与长春瑞滨联合有更多生存获益^[26]。另有研究显示, mTOR 抑制剂依维莫司联合曲妥珠单抗对于既往接受过曲

妥珠单抗治疗的晚期乳腺癌患者有一定的生存获益,也可作为二线治疗的选择^[27]。

八、化学药物治疗和生物治疗

多数 MBC 是不可治愈的,治疗的目的是在保证患者生活质量基础上,控制肿瘤,减轻症状。化疗采用细胞毒药物杀伤肿瘤,有效率高,比内分泌治疗起效更快,但是常常伴有明显的不良反应,影响患者的生活质量,通常用于激素受体阴性的患者;对于激素受体阳性的患者如果疾病发展迅速、症状明显或内分泌耐药、出现内脏危象可以考虑给予化疗。常用化疗药物:蒽环类:如多柔比星、表柔比星、吡柔比星、聚乙二醇化脂质体多柔比星;紫杉类:如紫杉醇、多西他赛、白蛋白结合紫杉醇;抗代谢药:如卡培他滨和吉西他滨;以及非紫杉类微管形成抑制剂:如长春瑞滨、艾日布林。其他有效的药物包括环磷酰胺、顺铂、口服依托泊苷等^[28]。治疗应遵循如下原则。

1. 联合化疗和单药化疗都是合理的选择。对于晚期乳腺癌患者,应尽量保证患者生存质量,尽可能考虑单药化疗作为首选方案^[29]。对于病情进展迅速、存在内脏危象或需要迅速缓解症状、控制疾病进展的患者,可选择联合化疗。

2. 既往未接受过蒽环或紫杉类药物辅助治疗,优先考虑蒽环或紫杉类药物为基础的方案,其他有效的方案包括卡培他滨、长春瑞滨、吉西他滨等^[30]。特别是有避免脱发意愿的患者。

3. 对于蒽环耐药或蒽环类药物达到累积剂量或者出现蒽环类药物的剂量限制性毒性(例如心脏毒性),并且既往未用过紫杉类药物的转移性乳腺癌患者,后续化疗通常选择以紫杉类药物为基础的方案,优选紫杉类单药方案。

4. 既往使用过蒽环及紫杉类,不需要联合化疗的患者,可优先考虑口服卡培他滨单药的方案。

5. 对于在辅助治疗中已经用过紫杉类药物,在紫杉类辅助化疗结束后 1 年以上出现的肿瘤进展患者,复发转移后仍可考虑再次使用,但建议优先考虑之前未使用过的药物。

6. 化疗的持续时间和能否接受多线化疗可根据患者的具体情况进行个体化选择,荟萃分析表明一线化疗持续时间长能够延长疾病控制时间,并可能延长总生存^[31]。因此可持续应用直至疾病进展或出现不可耐受的毒性,也可考虑单药维持治疗。

7. 联合化疗有效之后的单药维持治疗,根据患者的毒性反应及耐受情况,选用原联合方中的一个药物进行维持,优先考虑选择使用方便、耐受性好的

药物,如口服卡培他滨。

8. HR 阳性乳腺癌化疗有效之后,采用化疗或内分泌维持都是合理的选择。

9. 节拍化疗方案更注重患者生活质量,口服耐受性好,可选方案包括口服的卡培他滨、环磷酰胺、甲氨蝶呤、VP16 胶囊等。

10. 综合分析现有临床研究结果以及一项近期荟萃分析^[32]结论认为,在晚期乳腺癌中应用贝伐珠单抗,可以在 PFS 方面得到有限的获益,但对 OS 没有延长,临床实践中,应慎重选择患者。

11. III 期临床试验显示卡铂单药疗效与多西他赛单药相似,亚组分析显示对 BRCA 突变患者使用卡铂疗效更优,因此可考虑卡铂单药作为三阴性乳腺癌患者的治疗选择。

12. 对非 BRCA 突变相关的三阴性晚期乳腺癌,目前没有证据支持使用不同或特定治疗方案,适合 HER-2 阴性乳腺癌的化疗方案也适用于该类乳腺癌患者的治疗。

13. 中国研究者的 II 期、III 期临床试验结果表明^[33-34],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。对于考虑一线使用联合方案治疗的患者,推荐含顺铂的联合方案用于三阴性晚期乳腺癌患者的治疗。

14. 对三阴性晚期乳腺癌,特别是年轻患者,建议行 BRCA 基因突变检测。

九、骨转移

乳腺癌患者发生骨转移风险较高,可考虑把排除骨转移的临床检查作为常规检查项目。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、或高钙血症等临床表现,应进一步检查排除骨转移病变,主要依据影像学检查。

1. 乳腺癌骨转移综合治疗的主要目标:恢复功能,控制肿瘤进展;预防及治疗骨相关事件(SREs),缓解疼痛、改善生活质量。

2. 治疗应以全身治疗为主,骨调节剂(双膦酸盐、地诺单抗)可以预防和治疗 SREs,应作为乳腺癌骨转移治疗的基本用药。一般建议每月 1 次,最佳持续时间尚不明确,但多数研究表明,持续给药 1.5~2 年能够显著降低 SREs 的发生率。另有研究结果显示,唑来膦酸 3 个月 1 次的使用间隔预防 SREs 的发生非劣于每月 1 次的常规疗程^[35]。

3. 如患者已发生骨转移,推荐尽早地在无骨痛等症状时加用双膦酸盐类,即使全身疾病进展也应继续应用^[36],直至患者不能耐受。

4. 对于孤立性骨转移,还没有确定骨调节剂的最佳给药时间和持续时间。

5. 对骨转移引起持续性或局限性疼痛的患者,须进行影像学评估以确定是否即将出现或实际已出现了病理性骨折。对可能出现或者已经发生骨骨折的骨转移患者,需要进行矫形评估,后续的治疗选择可能为手术固定或放疗。如果没有明确的骨折风险,放疗可作为治疗选择。

6. 如怀疑患者出现脊髓受压引起的神经系统症状和体征,应立即作为肿瘤急症进行充分的评估。需要对可能影响的区域以及脊柱临近区域进行充分的影像学评价。MRI 是首选检查手段。可能需要急诊手术进行手术减压治疗。如果没有可行的减压固定方法,放疗可作为治疗选择^[37]。

7. 双膦酸盐和地诺单抗治疗均可能引起下颌骨坏死(ONJ),ONJ 在乳腺癌患者中发生率为 3%。发生 ONJ 的风险因素包括患者基线的口腔健康状况及治疗期间的口腔操作。因此,在静脉注射双膦酸盐或地诺单抗前应推荐患者进行牙科检查,并且尽可能避免治疗期间进行牙科手术^[38]。

8. 静脉注射双膦酸盐或皮下注射地诺单抗前应监测血浆钙浓度、肌酐、磷、镁水平。由于在治疗过程中容易出现低磷血症和低钙血症,因此建议在治疗过程中应加强监测钙、磷、镁水平。

十、脑转移

约 15% 的 ABC 患者可发生中枢神经系统的转移^[39],HER2 阳性和三阴性晚期乳腺癌患者脑转移发生率较高,三阴性乳腺癌脑转移多发生于病程的早期,由于缺少有效的治疗手段,预后一般较差。相对来说,HER2 阳性 ABC 患者脑转移多发生较晚,预后较好。大多数患者脑转移经过有效的局部治疗和抗 HER2 治疗为基础的全身治疗可存活数年^[10]。

1. 脑转移的诊断可建立在脑增强 MRI 影像上,但如需与其他脑肿瘤鉴别诊断,可进行影像引导下活检或开颅活检/切除。脑转移诊断确立后,需要根据患者一般情况、颅外病灶的控制情况及脑转移灶的数目和部位选择合理的局部治疗和支持治疗,并在此基础上根据原发肿瘤的分子分型和既往抗肿瘤全身治疗情况选择合理的全身治疗。

2. 单个脑转移的局部治疗原则:应综合考虑肿瘤的大小、部位及手术的风险大小,首选的治疗方案包括:(1)手术切除+放疗,和单纯放疗相比,手术切除+放疗可以获得更好的局部控制率,症状控制时间及中位生存时间,对于有占位效应的患者手术

有迅速缓解症状的优势。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得到控制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推荐手术;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^[40]。(2)立体定向放疗(SRT),包括单次治疗的立体定向放射手术(SRS)或分次的立体定向放疗(FSRT),在 SRT 基础上的全脑放疗并不提高生存。

3. 转移灶数目 2~3(或 2~4)枚的局部治疗原则:最大径<3 cm 或 4 cm,且预后良好类型的患者,选择方案为:(1)SRS/FSRT+全脑放疗^[41]。(2)如≥3 cm 或 4 cm 并且有症状的病灶,可手术切除直径较大病灶后补充术后放疗,放疗可选择全脑或 SRS/FSRT^[42]。(3)全脑放疗+SRS/FSRT。单纯 SRT 和 SRT+全脑放疗相比,SRT 可以减少因全脑放疗带来的神经认知功能影响^[43]。SRT 以后补充全脑放疗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,所以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人的治疗意愿做出治疗决策。SRS 剂量参考范围包括 24 Gy、18 Gy 或 15 Gy,剂量选择主要参考照射肿瘤的体积、单纯 SRT 还是配合全脑放疗等。

4. 多发脑转移或一般情况差、和(或)伴有脑膜转移的局部治疗原则:虽然所有的脑转移患者都可以选择全脑放疗作为局部治疗手段,但原则上对于脑转移数目超过 4 枚、或者有脑膜累及、或者虽然转移灶数目不超过 3 或 4 枚,但是合并有未控制的全身疾病播散以及卡氏功能状态评分(KPS)<70 的患者,首选在皮质激素和脱水等对症支持治疗基础上的全脑放疗,全脑放疗剂量选择范围包括(20~40) Gy/(5~20)次,其中相对常见的选择包括 30 Gy/10 次、37.5 Gy/15 次和 40 Gy/20 次。上述不同的剂量和(或)分割方案对局部控制率和生存率的影响没有显著的差别,原则上,情况差的患者更倾向于选择短疗程的治疗。在多发脑转移的前提下,应根据患者一般情况和转移灶特点决定全脑放疗后是否局部加量照射。如果一般情况差或患者及家属拒绝接受全脑放疗,患者也可接受单纯的对症支持治疗。

5. 推荐在脑转移的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。尤其在接受过全脑放疗后的患者,因为血脑屏障的破坏程度更高,从全身治疗中获得的益处可能更高。在此基础上可

综合考虑药物透过血脑屏障的能力,在脑膜转移的患者中,药物选择需更多地考虑血脑屏障通透能力。

6. HER2 阳性转移性乳腺癌随着病程的发展,脑转移的概率也呈现持续性增多的趋势,如果患者的病程足够长,最终约 50% 的 HER2 阳性转移性乳腺癌患者发生脑转移^[44]。已有研究证实全脑放疗和脑转移瘤对血-脑屏障的病理影响,可能会增加曲妥珠单抗的通过性,从而发挥抗 HER2 的治疗作用。回顾性资料证实 HER2 阳性脑转移患者在脑放疗的基础上持续抗 HER2 治疗可以有效改善患者的生存率^[45]。HER2 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。有研究结果证实,曲妥珠单抗与拉帕替尼在预防脑转移的作用上并无统计学差异,但曲妥珠单抗能够带来更多生存获益^[46]。因此,HER2 阳性脑转移患者应遵循 HER2 阳性 ABC 患者的治疗原则,治疗过程中出现脑转移,如果颅外转移病变稳定时没有必要改变全身治疗方案,可用原方案维持^[47]。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在后续备用^[48]。

7. 特殊情况处理及新进展:虽然有报道在转移灶数目 >4 枚的患者中也可以首选 SRT 而暂时不续以全脑放疗,但是必须充分告知后续的复发风险,尤其是伴有神经定位体征的复发风险。

8. 脑转移患者治疗后 1 年内每 2 ~ 3 个月 1 次增强脑磁共振检查,以后随病情变化而调整。

十一、其他部位转移

1. 肝脏转移:尚待针对肝转移患者开展前瞻性随机临床研究。目前尚无局部治疗改善生存的随机数据。局部治疗推荐应用于选择性的、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(手术、立体定向放疗,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。若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,可注入博来霉素、生物反应调节剂等药物。

3. 胸壁和区域(淋巴结)复发:(1)由于存在同时远处转移灶风险,患者应接受全面评估,包括胸、腹、骨。(2)在可行及并发症低的情况下,应手术切除胸壁和区域复发灶。(3)既往未接受放疗者,可行局部区域放疗。(4)既往接受过放疗者,在部分

病例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、内分泌和抗 HER2 治疗)。(6)ER 阴性者,局部或区域治疗后接受化疗可改善长期疗效。(7)ER 阳性者,局部或区域治疗后接受内分泌治疗可改善长期疗效。(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从转移性乳腺癌治疗的原则,可考虑接受姑息性局部治疗。

十二、男性转移性乳腺癌指南

1. 男性乳腺癌是一种少见疾病,约占所有乳腺癌的 1%,基本没有关于男性 MBC 的随机临床试验,相关数据均来自回顾性病例分析。

2. HR 阳性率约 90%,男性 MBC 的治疗策略均借鉴于女性乳腺癌的治疗。对于 ER+男性 MBC,除非怀疑内分泌耐药,或疾病进展迅速需要快速缓解,大多数情况下应优先选择内分泌治疗。

3. 对于 ER+男性 MBC,他莫昔芬可作为首选,但不良反应较女性患者发生率高。

4. 对于需要接受 AI 治疗的男性 MBC 患者,需要联合促黄体激素释放激素(LHRH)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而引起雄激素和卵泡刺激素(FSH)的升高,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 LHRHa)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。

5. 雄激素受体(AR)的阳性率达到 95%,睾丸切除术有效,肿瘤缓解率为 32% ~ 67%。

结论

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、患者机体状态及现有治疗手段等多种因素。因缺乏高水平循证医学证据,现有的晚期乳腺癌治疗措施仍存在一定局限性。在过去的几十年间,乳腺癌辅助治疗发生了实质性的改变,使得晚期乳腺癌在既往治疗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)。并将研究结果广泛推广至临床实践,从而优化晚期乳腺癌患者的治疗,最终延长患者生存时间,提高患者生活质量。

顾问组成员(按姓氏拼音顺序排序):

庞达(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院),任国胜(重庆医科大学附属第一医院),邵志敏(复旦大学附属肿瘤医院),沈镇宙(复旦大学附属肿瘤医院),宋尔卫(中山大学孙逸仙纪念医院),宋三泰(军事医学科学院附属医院)

专家组成员名单(按姓氏拼音顺序排序):

胡夕春(复旦大学附属肿瘤医院),江泽飞(军事医学科学院附属医院);李青(中国医学科学院肿瘤医院);廖宁(广东省人民医院);刘冬耕(中山大学附属肿瘤医院);刘健(福建省肿瘤医院);陆劲松(上海交通大学附属仁济医院);马飞(中国医学科学院肿瘤医院);欧阳取长(湖南省肿瘤医院);潘跃银(安徽医科大学第一附属医院);沈坤伟(上海市瑞金医院);孙涛(辽宁省肿瘤医院);滕月娥(中国医科大学附属第一医院);佟仲生(天津市肿瘤医院);王淑莲(中国医学科学院肿瘤医院);王树森(中山大学附属肿瘤医院);王涛(军事医学科学院附属医院);王翔(中国医学科学院肿瘤医院);王晓稼(浙江省肿瘤医院);王永胜(山东省肿瘤医院);王碧芸、吴灵(复旦大学附属肿瘤医院);徐兵河(中国医学科学院肿瘤医院);闫敏(河南省肿瘤医院);杨俊兰(解放军总医院);殷咏梅(江苏省人民医院);袁芃(中国医学科学院肿瘤医院);张频(中国医学科学院肿瘤医院);张清媛(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院);郑鸿(四川大学华西医院)

参 考 文 献

- [1] Lartigues R, Ferrero JM, Doyen J, et al. Prognostic factors in 1038 women with metastatic breast cancer[J]. Ann Oncol, 2008, 19; 2012-2019. DOI: 10.1093/annonc/mdn424.
- [2] Theodoros F, Tommy F, Tobias L, et al. Age-specific trends of survival in metastatic breast cancer: 26 years longitudinal data from a population-based cancer registry in Stockholm, Sweden [J]. Breast Cancer Res Treat, 2011. DOI: 10.1007/s10549-011-1594-z.
- [3] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [4] 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.
- [5] Eubank WB, Mankoff D, Bhattacharya M, et al. Impact of FDG PET on defining the extent of disease and on the treatment of patients with recurrent or metastatic breast cancer[J]. AJR Am J Roentgenol, 2004, 183(2): 479-486.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Hortobagyi GN. Multidisciplinary management of advanced primary and metastatic breast cancer[J]. Cancer, 1994, 74(1 Suppl): 416-423.
- [9] Sinacki M, Badzio A, Welnicka-Jaskiewicz M, et al. Pattern of care in locally advanced breast cancer: focus on local therapy[J]. The Breast, 2011, 20(2): 145-150. DOI: 10.1016/j.breast.2010.08.008.
- [10] Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. 1st International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 1)[J]. The Breast, 2012, 21(3): 242-252. DOI: 10.1016/j.breast.2012.03.003.
- [11] Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2003(2): CD002747.
- [12] 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.
- [13] Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. S1-1: A Phase III Randomized Trial of Anastrozole Versus Anastrozole and Fulvestrant as First-Line Therapy for Postmenopausal Women with Metastatic Breast Cancer; SWOG S0226[J]. Cancer Res, 2011, 71(24 Supplement): S1-1-S1-1.
- [14] Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer [J]. N Engl J Med, 2012, 366(6): 520-529. DOI: 10.1056/NEJMoa1109653.
- [15] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71159-3.
- [16] Turner NC, Ro J, André F, et al. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer [J]. N Engl J Med, 2015, 373(3): 209-219. DOI: 10.1056/NEJMc1510345.
- [17] Wang J, Xu B, Yuan P, et al. Phase II Trial of goserelin and exemestane combination therapy in premenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer[J]. Medicine, 2015, 94(26). DOI: 10.1097/MD.0000000000001006.
- [18] Pritchard KI, Burris HA, Ito Y, et al. Safety and efficacy of everolimus with exemestane vs. exemestane alone in elderly patients with HER-2-negative, hormone receptor-positive breast cancer in BOLERO-2 [J]. Clin Breast Cancer, 2013, 13(6): 421-432. e8.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Johnston S, Pippin J, Pivrot 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.
- [22] 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.
- [23] 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. DOI: 10.1056/

- NEJMoa1413513.
- [24] 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.
 - [25] 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.
 - [26] Harbeck N, Huang CS, Hurvitz S, et al. Afatinib plus vinorelbine versus trastuzumab plus vinorelbine in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer who had progressed on one previous trastuzumab treatment (LUX-Breast 1): an open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17 (3): 357-366. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00540-9.
 - [27] André F, O'Regan R, Ozguroglu M, et al. Everolimus for women with trastuzumab-resistant, HER2-positive, advanced breast cancer (BOLERO-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(6): 580-591. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70138-X.
 - [28] Yuan P, Di L, Zhang X, et al. Efficacy of oral etoposide in pretreated metastatic breast cancer: A multicenter phase 2 study [J]. *Medicine*, 2015, 94(17): e774. DOI: 10.1097/MD.0000000000000774.
 - [29] Carrick S, Parker S, Thornton CE, et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, 2(2). DOI: 10.1002/14651858.CD003372.pub3.
 - [30] 黄红艳, 江泽飞, 王涛, 等. 卡培他滨单药或联合方案治疗晚期乳腺癌的疗效和安全性[J]. *中华肿瘤杂志*, 2011, 33(11): 850-853. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2011.11.012.
 - [31] 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.
 - [32] 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.
 - [33] 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.
 - [34] 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.
 - [35] Himelstein AL, Qin R, Novotny PJ, et al. CALGB 70604 (Alliance): A randomized phase III study of standard dosing vs. longer interval dosing of zoledronic acid in metastatic cancer [C]//ASCO Annual Meeting Proceedings, 2015, 33(15 Suppl): 9501.
 - [36] Wong MH, Stockler MR, Pavlakakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 2. DOI: 10.1002/14651858.CD003474.pub3.
 - [37] George R, Jha J, Ramkumar G, et al. Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, 4. DOI: 10.1002/14651858.CD006716.pub2.
 - [38] Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws [J]. *Ann Internal Medicine*, 2006, 144(10): 753-761.
 - [39] 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.
 - [40] 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.
 - [41] Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2006, 295(21): 2483-2491.
 - [42] Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC22952-26001 study [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(2): 134-141. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.1655.
 - [43] Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neuro-cognition 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.
 - [44] Pestalozzi BC, Holmes E, de Azambuja E, et al. CNS relapses in patients with HER-2-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: 244-248. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70017-2.
 - [45] 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.
 - [46] 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.
 - [47] Ramakrishna N, Temin S, Chandarlapaty S, et al. Recommendations on disease management for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (19): 2100-2108. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.0955.
 - [48] Bachelot T, Romieu G, Campone M, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER-2- positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): A single-group phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14: 64-71. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70432-1.

(收稿日期: 2016-05-11)

(本文编辑: 陈新石)