·专家论坛·

2015版《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》药物治疗策略的解读

王碧芸 龚成成 胡夕春

【摘要】 为推动中国乳腺癌的规范化诊治，中国抗癌协会乳腺癌专业委员会于2007年发布了第1版《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》（简称《指南》），并结合乳腺癌领域最新循证医学进展每2年进行1次更新，指导中国乳腺癌的诊断与治疗。最新公布的2015版《指南》从乳腺癌筛查、影像诊断、病理诊断、手术及全身治疗等方面对乳腺癌临床诊治策略进行了规范。本文从乳腺癌的内分泌治疗、抗HER-2分子靶向治疗、化疗与骨保护治疗的角度出发，对2015版《指南》药物治疗策略的更新内容进行了解读。

【关键词】 乳腺肿瘤； 药物疗法； 实践指南
【中图法分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

Clinical Practice Guidelines in Breast Cancer by Chinese Anti-Cancer Association (2015 version): interpretation of updates in terms of systemic treatment

Wang Biyun, Gong Chengcheng, Hu Xichun. Department of Medical Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032, China
Corresponding author: Hu Xichun, Email: xchu2009@hotmail.com

【Abstract】 In order to standardize the management of breast cancer, Chinese Anti-Cancer Association (CACA) issued the first edition of Clinical Practice Guidelines in Breast Cancer in 2007 and updates it every other year based on latest evidences. The newly published CACA Clinical Practice Guidelines in Breast Cancer in 2015 covers the overall management of breast cancer including screening, imaging, pathology, surgery and systemic treatment. This article mainly focused on the updates of systemic treatment for breast cancer patients in 2015 version, with regard to endocrine therapy, anti-HER-2 molecular targeted therapy, chemotherapy and bone protection.

【Key words】 Breast neoplasms； Drug therapy； Practice guideline

全世界每年新发乳腺癌病例数稳居女性恶性肿瘤之首，中国近年来的乳腺癌发病率亦逐年升高。为推动中国乳腺癌的规范化诊治，中国抗癌协会乳腺癌专业委员会于2007年发布了《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》（简称《指南》）[1]。最新公布的2015版《指南》从乳腺癌筛查、影像诊断、病理诊断、手术及全身治疗等方面分16个章节对乳腺癌临床诊治策略进行了规范[2]。笔者就其中乳腺癌药物治疗策略进行了解读。

一、内分泌治疗方案的选择

激素受体（hormone receptor，HR）阳性的乳腺癌约占全部乳腺癌的2/3，内分泌治疗是这部分患者辅助治疗及晚期治疗的重要手段。

1.辅助内分泌治疗

针对HR阳性乳腺癌的辅助内分泌治疗，他莫昔芬（tamoxifen，TAM）治疗5年一直是标准方案。随着ATLAS[3]、aTTom[4]两项大型随机对照研究结果相继公布，延长内分泌治疗时长再次成为关注的焦点。研究提示延长内分泌治疗在10年后显示出生存改善，但目前尚无可靠、可临床推广的评估体系筛选可能从延长内分泌治疗中获益的患者[3-4]。因此《指南》中仍保留了2013版的意见，对于服用TAM 5年后仍处于绝经前状态的患者，部分患者（如高危复发）可考虑延长服用至10年。

2013版《指南》根据EBCTCG研究结果[5]，将卵巢功能抑制（ovarian function suppression，OFS）放在辅助治疗可选的药物中，但基于ABCSG-12研究的结果[6]，尚无充分证据显示芳香化酶抑制剂（aromatase inhibitor，AI）联合OFS优于TAM联合OFS。SOFT和TEXT两项随机临床试验提供了新的

DOI：10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2016.02.001
作者单位：200032 上海，复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科
通信作者：胡夕春，Email：xchu2009@hotmail.com

循证医学依据，其联合分析显示，OFS联合AI组治疗5年后DFS为91.1%，明显高于OFS联合TAM组的87.3%（*HR* 0.72；95%*CI* 0.60～0.85；*P*<0.001），两组OS差异无统计学意义[7]。亚组分析提示，具有复发高危因素如淋巴结阳性、肿瘤最大直径>2 cm（化疗亚组）的患者，OFS+AI较OFS+TAM的绝对获益更高。该研究验证了OFS，尤其是OFS+AI，在高危患者辅助治疗中的地位和作用。2015版《指南》将OFS+AI、OFS+TAM和TAM纳入了绝经前乳腺癌辅助治疗方案，在选择方案时须兼顾两个方面：肿瘤方面，复发风险高或需要辅助化疗；患者方面，相对年轻（≤35岁）、在完成辅助化疗后仍未绝经的病例。同时基于目前最佳循证医学证据，推荐OFS治疗时间由以往的2～3年改为2～5年[2]。

2.转移后内分泌治疗

由于AI在绝经后患者辅助治疗与转移后一线治疗中的广泛应用，针对晚期乳腺癌内分泌治疗的研究已经进入“后AI时代”。基于BOLERO-2[8]、FIRST[9]及0020[10]、0021[11]试验结果，2013版《指南》建议一类AI治疗失败患者可选用另外一类AI（加或不加依维莫司）或氟维司群（500 mg或250 mg）[12]。在此基础上，CONFIRM研究结果显示氟维司群500 mg较250 mg能显著延长绝经后晚期HR阳性患者的无进展生存期（progression-free survival，PFS）（*HR* 0.80）与OS（*HR* 0.81）[13]。这一结论也在中国人群中得到证实，且亚组分析发现在AI治疗亚组，氟维司群500 mg组较250 mg组PFS延长1倍[14]。因此，2015版《指南》着重强调了氟维司群500 mg在AI治疗失败患者中的临床优势。

3.卵巢保护问题

卵巢早衰是化疗的一种常见不良反应，是化疗药物对女性卵巢不可逆的损害。POEMS临床试验旨在评估ER/PR均阴性的绝经前乳腺癌患者辅助化疗中联合OFS能否降低卵巢早衰的发生率[15]。结果证明通过药物去势保护卵巢，确实改善了患者的月经功能、生育能力，使患者拥有更好的生活质量及预后改善。因此，2015版《指南》指出HR阴性的绝经前患者在辅助化疗期间使用OFS药物可以保护患者的卵巢功能，并且不影响疗效和预后。

二、抗HER-2分子靶向药物的治疗策略

抗HER-2分子靶向药物的出现极大改善了HER-2阳性乳腺癌的预后。基于现有循证医学证据，指南对如何合理使用抗HER-2靶向治疗药物进行了详细的阐述。

1.标准HER-2检测和结果判定

参照美国临床肿瘤学会/美国病理学家学会2013版HER-2检测指南[16]及中国《乳腺癌HER-2检测指南（2014版）》[17]，2015版《指南》中HER-2阳性的标准为免疫组织化学（+++）或原位杂交法（in situ hybridization，ISH）测到HER-2基因扩增，即HER-2/CEP（chromosome enumeration probe）17比值≥2.0或HER-2基因拷贝数≥6，HER-2基因拷贝数4～6定义为“无法判读”。由于基因扩增与染色体拷贝数增加可能引起HER-2表达增加，当存在染色体拷贝数增加时，即使HER-2/CEP17比值<2.0也判定为阳性。

2.HER-2阳性复发转移乳腺癌治疗原则

HER-2阳性晚期复发转移乳腺癌首选含曲妥珠单克隆抗体为基础的治疗，曲妥珠单克隆抗体与化疗药物联用效果优于单纯化疗。基于H0648g研究及M77001 3期临床研究结果，2013版《指南》将曲妥珠单克隆抗体联合紫杉类药物作为HER-2阳性晚期乳腺癌一线治疗[12,18-19]。

CLEOPATRA研究证明在紫杉类联合曲妥珠单克隆抗体的标准治疗方案中加入帕妥珠单克隆抗体可进一步延长PFS和OS（8.5个月比12.4个月，*P*<0.001；56.5个月比40.8个月，*P*=0.0002）且不增加心脏毒性的风险[20-22]。该方案迅速被NCCN指南收录为HER-2阳性转移性乳腺癌的一线治疗首选方案[23]。由于帕妥珠单克隆抗体尚未在中国内地上市，在帕妥珠单克隆抗体无法获得的情况下，2015版《指南》建议紫杉醇或多西他赛联合曲妥珠单克隆抗体作为首选的一线方案，在紫杉醇基础上联用卡铂可以进一步提高疗效[24]。对于紫杉类药物耐药或无法耐受的患者，曲妥珠单克隆抗体联合长春瑞滨、卡培他滨等化疗药物也可用于一线治疗[25-26]。

近年来，抗HER-2药物治疗领域最受瞩目的新药即T-DM1对既往接受过曲妥珠单克隆抗体治疗的HER-2阳性乳腺癌患者具有良好疗效。EMILIA试验是在经曲妥珠单克隆抗体治疗后病情进展的HER-2阳性乳腺癌中进行的3期临床试验，对比了T-DM1与拉帕替尼联合卡培他滨方案的疗效与安全性。结果显示T-DM1可显著延长PFS（独立评估：9.6个月比6.4个月）与OS（30.9个月比25.1个月），降低了32%的死亡风险（*HR* 0.68；95%*CI* 0.55～0.85；*P*<0.001）[27]。NCCN指南将T-DM1作为既往接受过曲妥珠单克隆抗体治疗的HER-2阳性乳腺癌的首选方案[23]。

结合中国的实际情况，在无法获得该药物的情况下，2015版《指南》建议曲妥珠单克隆抗体治疗后病情进展患者的治疗策略如下：（1）拉帕替尼联合卡培他滨，患者可能存在不同程度的曲妥珠单克隆抗体耐药，小分子双重酪氨酸激酶抑制剂拉帕替尼可能较好的应对这一问题。研究结果显示，对曲妥珠单克隆抗体为基础的方案治疗失败的乳腺癌，拉帕替尼联合卡培他滨比单用卡培他滨的至疾病进展时间延长近一倍（8.4个月比4.4个月，*HR* 0.49；95%*CI* 0.34～0.71；*P*<0.001）[28]。（2）曲妥珠单克隆抗体联合卡培他滨，有研究显示疾病进展后使用曲妥珠单克隆抗体联合卡培他滨较卡培他滨单药显著提高PFS[29]。（3）曲妥珠单克隆抗体联合拉帕替尼，双靶向治疗的理论基础为两种靶向药物之间不存在交叉耐药且临床前研究提示两者具有协同作用。这一理论在临床试验中得到了证实，在曲妥珠单克隆抗体治疗失败且经多线治疗后的患者中，拉帕替尼和曲妥珠单克隆抗体联合的双靶向治疗组PFS为12.0周，显著高于拉帕替尼单药组的8.1周（*P*=0.008）[30]。且生存分析显示联合治疗组较单药组OS延长4.5个月（14.0个月对9.5个月，*P*=0.026）[31]。这提示在多线曲妥珠单克隆抗体治疗进展的患者中，拉帕替尼联合曲妥珠单克隆抗体仍有较好的疗效，从而为曲妥珠单克隆抗体耐药的患者提供不包含细胞毒性药物的选择。（4）继续使用曲妥珠单克隆抗体，更换其他化疗药物。曲妥珠单克隆抗体作用机制不同于传统药物，临床前研究显示在曲妥珠单克隆抗体治疗进展的细胞模型中，继续应用曲妥珠单克隆抗体联合化疗方案仍具有抗肿瘤活性[32]。临床一线使用曲妥珠单克隆抗体疾病进展后，继续使用曲妥珠单克隆抗体比停止使用曲妥珠单克隆抗体治疗疗效更好[33]。

3.HER-2阳性早期乳腺癌的治疗原则

NSABP B-31和NCCTG N9831、BCIRG 006等多项大型随机临床试验奠定了曲妥珠单克隆抗体在HER-2阳性乳腺癌辅助治疗中的地位[34-36]。NCCTG N9831/B-31联合分析表明，在多柔比星联合环磷酰胺序贯紫杉醇方案的基础上加用1年的曲妥珠单克隆抗体（AC-PH）可以显著延长DFS及OS[34]，其10年随访结果显示曲妥珠单克隆抗体的加入可以降低40%的复发风险与37%死亡风险[37]。2015版《指南》中推荐该方案为HER-2阳性乳腺癌辅助治疗用药首选。Dang等[38]进一步探索了剂量密集型（dose dense，dd）方案ddAC-PH的安全性，主要研究终点显示并没有增加患者心脏毒性。因此该方案也被纳入HER-2阳性患者辅助治疗的指南推荐之一。

2015版《指南》中新增了针对淋巴结阴性、HER-2阳性早期乳腺癌患者的含曲妥珠单克隆抗体辅助治疗方案——每周紫杉醇80 mg/m^2 12次联合曲妥珠单克隆抗体1年。APT试验纳入了406例HER-2阳性、淋巴结阴性且肿瘤直径≤3 cm的早期乳腺癌患者，接受了上述不含蒽环类药物的辅助治疗方案，中位随访3.6年结果显示3年DFS为98.7%（95%*CI* 97.6～99.8，*P*<0.0001）[39]。该研究为淋巴结阴性的小肿瘤患者提供了一个比较有效且安全性好的治疗方案。

在HER-2阳性乳腺癌的新辅助治疗领域，近年研究热点集中于双靶向治疗能否进一步提高pCR率。NeoALLTO研究中紫杉醇联合拉帕替尼、曲妥珠单克隆抗体的双靶向组pCR率高达51.3%，显著高于紫杉醇联合单靶向组[40]。而NSABP-41和CALGB40601研究却未能证实双靶向的优越性[41-42]。随后发表的ALLTO研究在辅助治疗中的初步结果提示拉帕替尼与曲妥珠单克隆抗体pCR率的提高未能转化成生存获益[43]。对此，2015版《指南》认为可能存在某些特定患者能从双靶向治疗中获益，而其他患者仅接受单靶向治疗即能获得良好效果，但目前尚无成熟的方法区分这些患者。

NeoSphere与TRYPHAENA研究结果均显示帕妥珠单克隆抗体与曲妥珠单克隆抗体联合的双靶向联合化疗方案能显著提高pCR率[44-45]。帕妥珠单克隆抗体联合曲妥珠单克隆抗体联合多西他赛已被美国FDA批准用于肿瘤直径≥2 cm或淋巴结阳性、HER-2阳性乳腺癌的新辅助治疗。虽然在辅助治疗领域尚未能证实双靶向治疗能带来DFS的提高，考虑到帕妥珠单克隆抗体在晚期及新辅助治疗领域所展现的无法忽视的生存获益与pCR率的显著提高，对于在新辅助治疗中未采用帕妥珠单克隆抗体的患者，NCCN指南仍将帕妥珠单克隆抗体纳入了辅助治疗方案之一[23]，2015版《指南》也对此表示认同。

三、化疗方案的优化与探索

蒽环类、紫杉类化疗药物联合或序贯的化疗方案仍是乳腺癌目前新辅助及辅助治疗的主流。根据乳腺癌的类型优化化疗方案使疗效最大化是目前研究的热点。ECOG1199试验比较了AC分别序贯单周或3周的多西他赛或紫杉醇的疗效，其10年随访结果显示紫杉醇周疗方案与多西他赛3周方案比紫杉醇3周方案能显著改善DFS和OS[46]。亚组分析提示三阴性乳腺癌（triple negative breast cancer，

TNBC）能进一步从紫杉醇周疗中获益[47]。

提高疗效的另一途径是不断探索新的药物方案，如在化疗方案中联合铂类的疗效。两项大型随机2期临床试验GeparSixto与CALGB 40603均证实在TNBC新辅助治疗中加入卡铂可以显著提高pCR率[48-49]。但近期公布的随访数据却不尽如人意：GeparSixto试验进一步证实卡铂的加入能显著延长TNBC患者的DFS，而CALGB 40603试验中尽管pCR率明显增高，但含卡铂新辅助方案未能为TNBC患者带来生存获益[50-51]。铂类在早期TNBC治疗中的地位尚存争议，因此，2015版《指南》新辅助化疗推荐方案中并未突出铂类的地位，仅在其他化疗方案中提及。

但是基于最新循证医学结果，2015版《指南》认可了铂类在晚期TNBC中的疗效。O'Shaughnessy等[52]发起的BSI-201研究中吉西他滨联合卡铂（GC）在晚期TNBC展现出良好的疗效与耐受性（PFS 4.1个月，OS 11.1个月），使得NCCN指南最终将GC方案纳入转移性乳腺癌联合治疗推荐方案之一。胡夕春等[53]对比了吉西他滨联合顺铂（GP）与吉西他滨联合紫杉醇（GT）方案的疗效，结果显示GP方案一线治疗晚期TNBC可使肿瘤进展风险降低31%（PFS 7.73个月对6.47个月；*HR* 0.69，*P* = 0.009）。该项研究得到了国内外专家的广泛认可，GP方案成为TNBC转移一线化疗的新选择。2015版《指南》推荐TNBC可选择吉西他滨加卡铂或顺铂。一项进一步比较上述两种含铂方案GP与GC一线治疗晚期TNBC的疗效与安全性的临床试验目前正在进行中，将为肿瘤科医师的临床决策提供更多循证医学证据。

四、骨改良药物的临床应用

双膦酸盐（包括唑来膦酸、伊班膦酸、帕米膦酸二钠）和地诺单克隆抗体可以有效治疗乳腺癌的骨转移，并预防乳腺癌骨转移患者发生骨相关事件（skeletal-related events，SREs）。因此，《指南》建议确诊乳腺癌骨转移的患者，满足预期的生存期≥3个月且肌酐低于3.0 mg/dl（1 mg/dl = 88.41 μmol/L），应在行化疗与内分泌治疗的同时及时予以双膦酸盐或地诺单克隆抗体治疗。

双膦酸盐治疗乳腺癌骨转移患者的最佳用药间隔时间是目前研究的热点。一项3期临床试验比较了唑来膦酸每12周用药与目前标准的每4周用药两种给药方案，结果显示每12周间隔用药并不会降低唑来膦酸的疗效，两组SREs的发生率分别为23.2%（12周方案）与22%（4周方案）[54]。目前2015版《指南》推荐的治疗模式为每4周1次，持续1年，后改为每12周一次持续治疗。

关于骨改良药物治疗的最佳持续时间目前尚无定论，双膦酸盐使用时间多为2年，超过2年的长期安全性数据非常有限[55-57]，延长使用时间可能会增加获益，但尚未得到证实。因此，2015版《指南》并未对双膦酸盐用药持续时间做出明确指示。

地诺单克隆抗体是一种新型的骨改良药物。一项随机临床试验结果显示，地诺单克隆抗体组首次和后续SREs时间均显著优于唑来膦酸组（*P* = 0.001），且较唑来膦酸耐受性更好[58]。地诺单克隆抗体因此被纳入NCCN临床指南，但目前地诺单克隆抗体的远期毒性尚不明确，其最佳治疗模式还有待探索。

以上为笔者对2015版《指南》药物治疗策略更新的解读，希望其有助于临床医师更好的理解和掌握《指南》的变更及其所对应的循证医学证据。笔者相信随着《指南》的发布与不断的更新，中国乳腺癌的诊治将逐渐走向规范化的道路，使更多的乳腺癌患者获益。

参 考 文 献

[1] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范（2007版）[J]. 中国癌症杂志，2007，17（6）：410-428.

[2] 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（2015版）[J]. 中国癌症杂志，2015，25（9）：692-754.

[3] Davies C，Pan H，Godwin J，et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer：ATLAS，a randomised trial [J]. Lancet，2013，381（9869）：805-816.

[4] Gray RG，Rea D，Handley K，et al. aTTom：long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6935 women with early breast cancer [EB/OL]. [2016-02-03]. http://meetinglibrary.asco.org/content/112995-132.

[5] LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group，Cuzick J，Ambroisine L，et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer：a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials [J]. Lancet，2007，369（9574）：1711-1723.

[6] Gnant M，Mlineritsch B，Stoeger H，et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer：62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial [J]. Lancet Oncol，2011，12（7）：631-641.

[7] Pagani O，Regan MM，Walley BA，et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer [J]. N Engl J Med，2014，371（2）：107-118.

[8] 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.

[9] Robertson JF，Llombart-Cussac A，Rolski J，et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer：results from the FIRST study［J］. J Clin Oncol，2009，27（7）：4530-4535.

[10] Howell A，Robertson JF，Quaresma Albano J，et al. Fulvestrant，formerly ICI 182，780，is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment［J］. J Clin Oncol，2002，20（6）：3396-3403.

[11] Osborne CK，Pippen J，Jones SE，et al. Double-blind，randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy：results of a North American trial［J］. J Clin Oncol，2002，20（6）：3386-3395.

[12] 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（2013版）［J］. 中国癌症杂志，2013，23（8）：637-693.

[13] Di Leo A，Jerusalem G，Petruzelka L，et al. Results of the CONFIRM phase Ⅲ trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer［J］. J Clin Oncol，2010，28（30）：4594-4600.

[14] Jiang ZF，Zhang QY，Shao ZM，et al. A phase Ⅲ study of fulvestrant 500 mg versus 250 mg in postmenopausal Chinese women with advanced breast cancer and disease progression following failure on prior antiestrogen or aromatase inhibitor therapy：Supporting superior clinical benefit for the 500 mg dose［EB/OL］.［2016-02-01］. http://m.cancerres.aacrjournals.org/content/75/9_Supplement/P1-13-07.short.

[15] Moore HC，Unger JM，Phillips KA，et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy［J］. N Engl J Med，2015，372（10）：923-932.

[16] Wolff AC，Hammond ME，Hicks DG，et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer：American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update［J］. J Clin Oncol，2013，31（31）：3997-4013.

[17] 《乳腺癌HER2检测指南（2014版）》编写组. 乳腺癌HER2检测指南（2014版）［J］. 中华病理学杂志，2014，43（4）：262-267.

[18] 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（1）：783-792.

[19] 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（9）：4265-4274.

[20] Baselga J，Cortes J，Kim SB，et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer［J］. N Engl J Med，2012，366（2）：109-119.

[21] Swain S，Kim SB，Cortes J，et al. Final overall survival（OS）analysis from the CLEOPATRA study of first-line（1L）pertuzumab（Ptz），trastuzumab（T），and docetaxel（D）in patients（pts）with HER2-positive metastatic breast cancer（MBC）［EB/OL］.［2016-02-01］. https://www.esmo.org/Conferences/Past-Conferences/ESMO-2014-Congress/News-Articles/Final-Overall-Survival-Analysis-from-the-CLEOPATRA-Study-in-Patients-with-HER2-Positive-Metastatic-Breast-Cancer.

[22] Swain SM，Ewer MS，Cortes J，et al. Cardiac tolerability of pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer in CLEOPATRA：a randomized，double-blind，placebo-controlled phase Ⅲ study［J］. Oncologist，2013，18（3）：257-264.

[23] Gradishar WJ，Anderson BO，Balassanian R，et al. Invasive breast cancer version 1. 2016，NCCN clinical practice guidelines in oncology［J］. J Natl Compr Canc Netw，2016，14（3）：324-354.

[24] 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（8）：2786-2792.

[25] 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.

[26] Schaller G，Bangemann N，Weber J，et al. Efficacy and safety of trastuzumab plus capecitabine in a German multicentre phase Ⅱ study of pre-treated metastatic breast cancer［EB/OL］.［2016-02-25］. http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16_suppl/717.

[27] Verma S，Miles D，Gianni L，et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer［J］. N Engl J Med，2012，367（9）：1783-1791.

[28] Geyer CE，Forster J，Lindquist D，et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer［J］. N Engl J Med，2006，355（26）：2733-2743.

[29] 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（2）：1999-2006.

[30] Blackwell KL，Burstein HJ，Storniolo AM，et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with erbB2-positive，trastuzumab-refractory metastatic breast cancer［J］. J Clin Oncol，2010，28（7）：1124-1130.

[31] Blackwell KL，Burstein HJ，Storniolo AM，et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer：final results from the EGF104900 Study［J］. J Clin Oncol，2012，30（21）：2585-2592.

[32] Fujimoto-Ouchi K，Sekiguchi F，Yamamoto K，et al. Preclinical study of prolonged administration of trastuzumab as combination therapy after disease progression during trastuzumab monotherapy［J］. Cancer Chemother Pharmacol，2010，66（2）：269-276.

[33] Extra JM，Antoine EC，Vincent-Salomon 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.

[34] Romond EH，Perez EA，Bryant J，et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer［J］. N Engl J Med，2005，353（6）：1673-1684.

[35] Slamon D，Eiermann W，Robert N，et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer［J］. N Engl J Med，2011，365（4）：1273-1283.

[36] Baselga J，Perez EA，Pienkowski T，et al. Adjuvant trastuzumab：a milestone in the treatment of HER-2-positive early breast cancer［J］. Oncologist，2006，11 Suppl 1：4-12.

[37] Perez EA，Romond EH，Suman VJ，et al. Trastuzumab plus adjuvant

chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer：planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831 [J]. J Clin Oncol，2014，32（3）：3744-3752.

[38] Dang C，Fornier M，Sugarman S，et al. The safety of dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with trastuzumab in HER-2/neu overexpressed/amplified breast cancer [J]. J Clin Oncol，2008，26（8）：1216-1222.

[39] Tolaney SM，Barry WT，Dang CT，et al. A phase Ⅱ study of adjuvant paclitaxel（T）and trastuzumab（H）（APT trial）for node-negative，HER2-positive breast cancer（BC）[EB/OL]. [2016-02-23]. http：//cancerres.aacrjournals.org/content/73/24_Supplement/S1-04.

[40] Baselga J，Bradbury I，Eidtmann H，et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer（NeoALTTO）：a randomised，open-label，multicentre，phase 3 trial [J]. Lancet，2012，379（9816）：633-640.

[41] Robidoux A，Tang G，Rastogi P，et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer（NSABP protocol B-41）：an open-label，randomised phase 3 trial [J]. Lancet Oncol，2013，14（2）：1183-1192.

[42] Lisa AC，Donald AB，David O，et al. Clinical and translational results of CALGB 40601：A neoadjuvant phase Ⅲ trial of weekly paclitaxel and trastuzumab with or without lapatinib for HER2-positive breast cancer [EB/OL]. [2016-02-20]. http：//meetinglibrary. asco. org/content/108409-132.

[43] Piccart-Gebhart M，Holmes AP，Baselga J，et al. First results from the phase Ⅲ ALTTO trial（BIG 2-06；NCCTG [Alliance] N063D）comparing one year of anti-HER2 therapy with lapatinib alone（L），trastuzumab alone（T），their sequence（T→L），or their combination（T+L）in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer（EBC）[EB/OL]. [2016-02-03]. http：//meetinglibrary. asco. org/content/128258-144.

[44] Gianni L，Pienkowski T，Im YH，et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced，inflammatory，or early HER2-positive breast cancer（NeoSphere）：a randomised multicentre，open-label，phase 2 trial [J]. Lancet Oncol，2012，13（1）：25-32.

[45] Schneeweiss A，Chia S，Hegg R，et al. Evaluating the predictive value of biomarkers for efficacy outcomes in response to pertuzumab- and trastuzumab-based therapy：an exploratory analysis of the TRYPHAENA study [J]. Breast Cancer Res，2014，16（4）：R73.

[46] Sparano JA，Wang M，Martino S，et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer [J]. N Engl J Med，2008，358（16）：1663-1671.

[47] Sparano JA，Zhao F，Martino S，et al. Long-term follow-up of the E1199 phase Ⅲ trial evaluating the role of taxane and schedule in operable breast cancer [J]. J Clin Oncol，2015，33（21）：2353-2360.

[48] Von Minckwitz G，Schneeweiss A，Loibl S，et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer（GeparSixto；GBG 66）：a randomised phase 2 trial [J]. Lancet Oncol，2014，15（7）：747-756.

[49] Sikov WM，Berry DA，Perou CM，et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage Ⅱ to Ⅲ triple-negative breast cancer：CALGB 40603（Alliance）[J]. J Clin Oncol，2015，33（1）：13-21.

[50] von Minckwitz G，Loibl S，Schneeweiss A，et al. Early survival analysis of the randomized phase Ⅱ trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative and HER2-positive early breast cancer（GeparSixto）[EB/OL]. [2016-02-03]. https：//www. sabcs. org/Portals/SABCS/Documents/SABCS-2015-Abstracts. pdf？v = 5.

[51] Sikov WM，Berry DA，Perou CM，et al. Event-free and overall survival following neoadjuvant weekly paclitaxel and dose-dense AC +/- carboplatin and/or bevacizumab in triple-negative breast cancer：Outcomes from CALGB 40603（Alliance）[EB/OL]. [2016-02-03]. http：//www.abstracts2view.com/sabcs15/view.php？nu = SABCS15L_1658.

[52] O'shaughnessy J，Schwartzberg LS，Danso MA，et al. A randomized phase Ⅲ study of iniparib（BSI-201）in combination with gemcitabine/carboplatin（G/C）in metastatic triple-negative breast cancer（TNBC）[EB/OL]. [2016-02-03]. http：//meetinglibrary. asco. org/content/78038-102.

[53] 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.

[54] Hortobagyi GN，Lipton A，Chew HK，et al. Efficacy and safety of continued zoledronic acid every 4 weeks versus every 12 weeks in women with bone metastases from breast cancer：Results of the OPTIMIZE-2 trial [EB/OL]. [2016-02-03]. http：//meetinglibrary. asco.org/content/129791-144.

[55] Pecherstorfer M，Rivkin S，Body JJ，et al. Long-term safety of intravenous ibandronic acid for up to 4 years in metastatic breast cancer：an open-label trial [J]. Clin Drug Investig，2006，26（6）：315-322.

[56] Rosen LS，Gordon D，Kaminski M，et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma：a randomized，double-blind，multicenter，comparative trial [J]. Cancer，2003，98（8）：1735-1744.

[57] Lipton A，Theriault RL，Hortobagyi GN，et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases：long term follow-up of two randomized，placebo-controlled trials [J]. Cancer，2000，88（5）：1082-1090.

[58] Stopeck AT，Lipton A，Body JJ，et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer：a randomized，double-blind study [J]. J Clin Oncol，2010，28（5）：5132-5139.

收稿日期：2016-02-25）

（本文编辑：刘军兰）

王碧芸，龚成成，胡夕春.2015 版《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》药物治疗策略的解读 [J/CD].中华乳腺病杂志：电子版，2016，10（2）：65-70.