

乳腺癌内分泌治疗药物药学服务指南 (2023 版)

国家癌症中心 中国药师协会肿瘤专科药师分会

通信作者: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,北京 100021, Email: lgh0603@126.com; 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】 内分泌治疗是激素受体阳性(HR+)乳腺癌患者的主要治疗方法之一。截至 2023 年 6 月 1 日,国家药品监督管理局已批准 56 个用于 HR+/人表皮生长因子受体 2 阴性(HER-2-)乳腺癌患者的内分泌治疗相关药物(含通过一致性评价的仿制药),按照其作用机制可分为选择性雌激素受体调节剂、选择性雌激素受体下调剂、芳香化酶抑制剂、促黄体生成素释放激素类似物、孕激素类 44 个内分泌药物以及 CDK4/6 抑制剂、mTOR 抑制剂、HDAC 抑制剂 12 个内分泌治疗联合使用的靶向药物。内分泌药物不同的作用机制和药学特性以及长期用药等因素能直接影响患者的用药依从性和用药安全,为规范乳腺癌内分泌治疗药物的药学服务,促进临床合理用药,中国药师协会肿瘤专科药师分会联合全国多学科专家,基于临床循证证据、药事管理相关法规和药学服务实践,采用推荐意见分级的评估、制定及评价证据分级法、德尔菲法和专家访谈,制定了乳腺癌内分泌治疗药物药学服务指南(2023 版)。指南主要聚焦于 HR+/HER-2-乳腺癌患者的内分泌治疗,由于篇幅所限指南中未纳入 HER-2 阳性靶向药物。指南涵盖内分泌治疗全程化药学服务的 6 个维度、22 个关键问题,为药师进行药学服务提供科学依据。

【关键词】 乳腺肿瘤; 内分泌治疗; 芳香化酶抑制剂; CDK4/6 抑制剂; 药学服务

基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2021-I2M-1-014)

DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20230823-00097

Guidelines for pharmaceutical care of endocrine therapeutics for breast cancer(2023 edition)

National Cancer Center; Oncology Specialty Pharmacist Subcommittee, Chinese Pharmacists Association

Corresponding author: Li Guohui, Department of Pharmacy, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital of Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China, Email: lgh0603@126.com; 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】 Endocrine therapy is one of the primary treatment methods for hormone receptor-positive breast cancer patients. As of June 1 2023, the National Medical Product Administration has approved 56 drugs related to endocrine therapy in patients with HR+/HER-2- breast cancer (including generic drugs that have passed the consistency evaluation), including 44 endocrine drugs which can be categorized according to their mechanisms of action into selective estrogen receptor modulators, selective estrogen receptor down-regulators, aromatase inhibitors, luteinizing hormone-releasing hormone analogs, and progestogens and 12 targeted drugs for combined with endocrine therapy, including CDK4/6 inhibitors, mTOR inhibitors, and HDAC inhibitors. The different pharmacological characteristics, mechanisms of action, and long-term medication factors of breast cancer endocrine therapy-related drugs can directly affect patients' medication adherence and medication safety. To standardize the pharmaceutical care of endocrine therapy drugs for breast cancer and promote rational use in clinical settings, the Oncology Specialty Pharmacist Subcommittee, in conjunction with multidisciplinary experts nationwide, has developed the "Guidelines for pharmaceutical care of endocrine therapy drugs for breast cancer (2023 edition)". The guidelines is based on clinical evidence-based evidence, relevant regulations of pharmaceutical management, and pharmaceutical care practices. The Delphi method and expert interviews were used to formulate the guidelines. The GRADE approach was used for assessing the certainty of evidence. This guideline mainly focuses on endocrine therapy for

HR+/HER-2- breast cancer patients. Due to space constraints, HER-2 positive targeted drugs were not included in the guideline. It covers 6 dimensions and 22 key problems of pharmaceutical care in the whole process of drug therapy, providing a scientific basis for pharmacists to carry out pharmaceutical care of such drugs.

【Key words】 Breast neoplasms; Endocrine therapy; Aromatase inhibitors; CDK4/6 inhibitors; Pharmaceutical services

Fund program: Medical and Health Science and Technology Innovation project of Chinese Academy of Medical Sciences(2021-I2M-1-014)

DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20230823-00097

一、引言

乳腺癌是女性发病率最高的恶性肿瘤。作为一类异质性较强的疾病,不同分子分型乳腺癌的治疗方案存在较大差异。激素受体(hormone receptor, HR)阳性、人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)阴性患者约占 70%^[1-2],内分泌治疗是这部分乳腺癌患者的经典治疗方案,可用于(新)辅助治疗以及晚期全身治疗。内分泌治疗药物通过抑制雌激素生成或阻断雌激素与受体结合等方式抑制乳腺癌细胞的增殖,不良反应比化疗轻且使用方便,但长期治疗时由于雌激素缺乏导致的类围绝经期症状、骨关节症状、子宫内膜病变、心理困扰^[3]等不良反应也不能忽视。近年来,CDK4/6 抑制剂等靶向药物联合内分泌治疗给临床治疗带来新的选择,但同时也增加了药物相互作用等用药安全问题,因此需要药师参与到临床治疗中,为临床及患者提供全程化药学服务。

目前,现有乳腺癌内分泌治疗相关指南多偏于临床,尚缺少长期用药中全程化、规范化药学服务相关的指南指导药学实践。为此,中国药师协会肿瘤专科药师分会在中国药师协会和国家癌症中心的指导下,基于临床循证证据,借助自身专业特长和药学服务实践经验,联合全国多学科专家制定了本指南,以促进乳腺癌内分泌药物的合理使用,为该类药物的药学服务提供参考。

二、指南形成方法

1. 指南发起机构与专家组成员:本指南由中国药师协会肿瘤专科药师分会发起并组织,在中国药师协会和国家癌症中心的指导下,联合多学科专家,基于临床循证证据、药学服务实践和专家研讨,共同制定。

2. 指南工作组与专家组:本指南专家涵盖肿瘤药学、肿瘤内科学、肿瘤外科学、循证医学、卫生经济学和肿瘤护理学等相关领域,可细分为指南指导组、指南编写组和秘书组。所有工作组成员均填写了利益冲突声明表,不存在与本指南直接的利益冲突。

3. 指南使用者与应用目标人群:本指南适用于

所有开展乳腺癌内分泌治疗药物药学服务的医疗机构。指南使用者为各级医疗机构的药学及临床工作者(包括医师、护师等相关工作人员)。指南推荐意见的应用目标人群为使用内分泌治疗的乳腺癌患者。

4. 药学服务内容的遴选和确定:通过系统检索国内外乳腺癌内分泌治疗相关药物的指南、系统评价和相关研究,以及与临床实践中内分泌治疗或相关药学服务经验丰富的肿瘤药学、医学及护理学专家研讨,指南工作组拟定了 6 大类关键问题框架,涵盖 22 个临床药学服务内容,以在线问卷形式对药学服务相关问题的重要性进行调研和评分。收集汇总 2 次专家意见,最终遴选出 9 个药学服务相关临床问题。

5. 证据分级与依据:指南工作组针对最终纳入的关键问题,参考人群、干预、对照和结局因素进行检索,检索范围包括 PubMed、Embase、Clinical trials、Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方数据知识服务平台和中国生物医学文献数据库。采用推荐意见分级的评估、制定及评价(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)方法对证据质量和推荐意见进行分级,见表 1。

表 1 GRADE 证据质量与推荐强度分级

证据质量与推荐强度分级	描述
证据质量分级	
高(A)	非常确信真实值接近估计值
中(B)	中等程度信心,真实值有可能接近估计值,但仍存在二者大不相同的可能性
低(C)	对估计值信心有限,真实值与估计值可能存在较大差异
极低(D)	对估计值几乎没有信心,真实值与估计值很可能大不相同
推荐强度分级	
强(1)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱(2)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

注:GRADE:推荐意见分级的评估、制定及评价

6. 推荐意见的形成:指南工作组基于检索到的国内外临床证据、专家意见,结合药学服务实践,形成乳腺癌内分泌治疗药物药学服务指南的内容,并

形成了相关临床问题的推荐意见。对于管理性临床问题,根据相关药事法规、指导原则及药品说明书的规定,形成 A 级证据,强推荐建议。

三、关键问题与推荐意见

(一) 药品基本信息与药学特性

1. 药品基本信息:目前,国内上市的乳腺癌内分泌治疗相关药物按照作用机制可分为选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modifier, SERM)、选择性雌激素受体下调剂(selective estrogen receptor down-regulation, SERD)、芳香化酶抑制剂

(aromatase inhibitor, AI)、促黄体生成素释放激素(luteinizing hormone releasing hormone, LHRH)类似物、孕激素类药以及内分泌治疗联合使用的靶向药物。其中,靶向药物包括 mTOR 抑制剂、HDAC 抑制剂和 CDK4/6 抑制剂。本指南收录截至 2023 年 6 月 1 日国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)已批准的 56 个用于 HR+/HER-2-乳腺癌患者内分泌治疗的相关药物(含通过一致性评价的仿制药,个别品种因目前临床应用过少或未纳入指南而未收录),详见表 2。

表 2 国家药品监督管理局批准上市的乳腺癌内分泌治疗相关药物基本信息

药物类型	通用名	商品名和规格	适应证	生产厂家(中国上市时间)	辅料	存储
SERM	枸橼酸他莫昔芬片	10 mg ^a	(1)复发或转移性乳腺癌;(2)早期乳腺癌术后的辅助治疗	扬子江药业集团有限公司(2007 年 1 月 14 日)	乳糖、玉米淀粉、交联羧甲基纤维素钠、明胶、硬脂酸镁、薄膜包衣预混剂	遮光,密封保存
	枸橼酸托瑞米芬片	法乐通 60 mg 枢瑞 40 mg	绝经后女性 ER 阳性或不详的转移性乳腺癌 同上	芬兰奥利安集团(1999 年 2 月 13 日) 福安药业集团宁波天衡制药有限公司(2007 年 3 月 30 日)	说明书中未提及 说明书中未提及	15 ~ 25 °C 保存 密封保存
SERD	氟维司群注射液	芙仕得 5 ml : 0.25 mg	在抗雌激素辅助治疗后或治疗过程中复发或在抗雌激素治疗中进展的绝经后(包括自然绝经和人工绝经)ER 阳性局部晚期或转移性乳腺癌	艾伯维医药贸易(上海)有限公司(2010 年 6 月 4 日)	乙醇 96%、苯甲醇、苯甲酸苄酯、蓖麻油	2 ~ 8 °C 避光保存
		晴可依 5 ml : 0.25 mg	同上	正大天晴药业集团股份有限公司(2020 年 8 月 12 日)	同上	2 ~ 8 °C 避光保存
		5 ml : 0.25 mg ^a	同上	江苏豪森药业集团有限公司(2021 年 11 月 7 日),山东新时代药业有限公司(2023 年 4 月 4 日),四川汇宇制药股份有限公司(2023 年 4 月 17 日)	同上	2 ~ 8 °C 避光保存
AI	来曲唑片	弗隆 2.5 mg	(1)绝经后早期乳腺癌患者的辅助治疗,ER 或 PR 阳性;(2)已经接受他莫昔芬辅助治疗 5 年的、绝经后早期乳腺癌的辅助治疗,ER 或 PR 阳性;(3)绝经后、ER 阳性、PR 阳性或受体状态不明的晚期乳腺癌患者(应为自然绝经或人工诱导绝经)	诺华制药瑞士分公司(1997 年 7 月 25 日)	二氧化硅胶、氧化铁、羟丙基甲基纤维素、单水合乳糖、硬脂酸镁、玉米淀粉、微晶纤维素、聚乙二醇、钠淀粉醇醚、滑石粉和二氧化钛 ^b	30 °C 以下保存
		芙瑞 2.5 mg	同上	江苏恒瑞医药股份有限公司(2007 年 11 月 29 日)	说明书中未提及	密封保存
		伊美舒 2.5 mg 2.5 mg ^a	同上	浙江海正医药股份有限公司(2013 年 5 月 21 日) 北京以岭生物工程技术有限公司(2021 年 8 月 25 日),海南锦瑞制药有限公司(2021 年 6 月 1 日),杭州中美华东制药有限公司(2021 年 5 月 8 日),培力药品工业股份有限公司(2021 年 7 月 6 日)	说明书中未提及 说明书中未提及	30 °C 以下保存 密封保存

续表 2:

药物类型	通用名	商品名和规格	适应证	生产厂家(中国上市时间)	辅料	存储
	阿那曲唑片	瑞宁得 1 mg	(1)绝经后女性晚期乳腺癌的治疗。对于 ER 阴性的患者,若其对他莫昔芬呈现阳性的临床反应,可考虑使用;(2)绝经后女性 HR 阳性早期乳腺癌的辅助治疗;(3)曾接受 2~3 年他莫昔芬辅助治疗、绝经后 HR 阳性早期乳腺癌的辅助治疗	阿斯利康制药有限公司(2007 年 4 月 6 日)	乳糖,其他辅料说明书中未提及	30 ℃ 以下保存
		伊舒致 1 mg	同上	浙江海正药业股份有限公司(2013 年 5 月 8 日)	乳糖,其他辅料说明书中未提及	密封保存
		艾达 1 mg	同上	扬子江药业集团有限公司(2007 年 8 月 14 日)	乳糖,其他辅料说明书中未提及	密封保存
		1 mg ^a	同上	杭州中美华东制药有限公司(2020 年 10 月 21 日)	乳糖、羟甲基淀粉钠、聚维酮 K30、硬脂酸镁、薄膜包衣预混剂(胃溶型)	密封保存
		瑞婷 1 mg	同上	重庆华邦制药有限公司(2011 年 1 月 4 日)	乳糖、聚维酮 K30、羟甲基淀粉钠、硬脂酸镁、薄膜包衣预混剂(胃溶型)	密封保存
	依西美坦片	阿诺新 25 mg	(1)经他莫昔芬辅助治疗 2~3 年后,绝经后 ER 阳性早期浸润性乳腺癌的辅助治疗,直至完成总共 5 年的辅助内分泌治疗;(2)经他莫昔芬治疗后,其病情仍有进展的自然或人工绝经后的晚期乳腺癌;(3)ER 阴性患者中疗效尚不清楚	辉瑞意大利有限公司(2006 年 10 月 27 日)	甘露醇、交联聚维酮、聚山梨酯 80、羟甲基纤维素、胶体二氧化硅、微晶纤维素、钠淀粉醇、硬脂酸镁、硅油、聚乙二醇 6000、蔗糖、碳酸镁、二氧化钛、甲基对羟基苯甲酸酯和聚乙烯醇 ^b	30 ℃ 以下保存
		速莱 25 mg	同上	齐鲁制药有限公司(2007 年 12 月 27 日)	说明书中未提及	密封,30 ℃ 以下保存
LHRH 类似物	注射用醋酸亮丙瑞林微球	抑那通 1.88 mg	(1)子宫内膜异位症;(2)中枢性性早熟;(3)对伴有月经过多、下腹痛、腰痛及贫血等的子宫肌瘤,可使肌瘤缩小和/或症状改善	武田制药株式会社大阪工厂(2000 年 4 月 26 日)	注射用无菌粉末:乳酸聚合物和 D-甘露醇;注射用溶剂: D-甘露醇、羧甲基纤维素钠、聚山梨醇酯 80 和注射用水	密封,室温(10 ~ 30 ℃)保存
		抑那通 3.75 mg	(1)对伴有月经过多、下腹痛、腰痛及贫血等的子宫肌瘤,可使肌瘤缩小和/或症状改善;(2)ER 阳性的绝经前乳腺癌;(3)前列腺癌;(4)中枢性性早熟;(5)子宫内膜异位症	武田制药株式会社大阪工厂(1992 年 10 月 21 日)	同上	同上
		抑那通 11.25 mg	(1)前列腺癌;(2)绝经前乳腺癌;(3)中枢性性早熟	武田制药株式会社大阪工厂(2009 年 9 月 2 日)	同上	同上
		3.75 mg ^a	(1)子宫内膜异位症;(2)子宫肌瘤,对伴有月经过多、下腹痛、腰痛及贫血等的子宫肌瘤,可使肌瘤缩小和/或症状改善;(3)ER 阳性的绝经前乳腺癌;(4)前列腺癌;(5)中枢性性早熟	上海丽珠制药有限公司(2009 年 1 月 1 日)	乙交酯丙交酯共聚物(25 : 75)、明胶、D-甘露醇	密封、凉暗处(避光并不超过 20 ℃)保存

续表 2:

药物类型	通用名	商品名和规格	适应证	生产厂家(中国上市时间)	辅料	存储
		3.75 mg ^a	同上	北京博恩特药业有限公司 (2009 年 7 月 14 日)	辅料:乙交酯丙交酯共聚物(25:75)、精制明胶、D-甘露醇;注射用溶媒的主要成分为 D-甘露醇、羧甲基纤维素钠、聚山梨酯 80 和注射用水	遮光,密闭,阴凉处(不超过 20℃)保存
	醋酸戈舍瑞林缓释植入剂	诺雷得 3.6 mg	(1)可用激素治疗的前列腺癌;(2)可用激素治疗的绝经前期及围绝经期乳腺癌;(3)子宫内膜异位症	英国阿斯利康有限公司 (1996 年 12 月 31 日)	乙交酯-丙交酯聚合物、醋酸	25℃以下
		诺雷得 10.8 mg	(1)转移性前列腺癌;(2)局部晚期前列腺癌;(3)高危局限性或局部晚期前列腺癌中作为放疗辅助治疗和放疗前新辅助治疗方案;(4)具有高度进展风险的局部晚期前列腺癌根治性切除术的辅助治疗	英国阿斯利康有限公司 (1996 年 12 月 31 日)	乙交酯-丙交酯聚合物、醋酸	25℃以下
	注射用醋酸曲普瑞林	达菲林 3.75 mg	(1)局部晚期和转移性前列腺癌;(2)性早熟;(3)子宫内膜异位症(I~IV期);(4)女性不孕症;(5)子宫肌瘤的术前治疗;伴有贫血症(血红蛋白含量≤8 g/dl)时,为便于内窥镜手术和经阴道手术需缩小肿瘤大小时,疗程限于 3 个月	益普生法国生物技术公司 (1997 年 5 月 6 日)	聚丙烯交酯乙交酯共聚物、甘露醇、羧甲基纤维素、聚山梨酯 80	25℃以下贮存
	注射用曲普瑞林	达必佳 3.75 mg	(1)激素依赖性前列腺癌;(2)子宫肌瘤,减小肌瘤体积,为减少手术出血和缓解疼痛;以抑制卵巢激素水平为首选治疗方法,并经腹腔镜确诊的子宫内膜异位症;(3)儿童:治疗中枢性性早熟,适用于 9 岁以下女孩和 10 岁以下男孩	德国辉凌制药有限公司 (2001 年 3 月 7 日)	注射用粉末:聚(乳酸,乙醇酸)1:1,丙二醇-二辛酸酯/二癸酸酯;专用配伍悬浮剂:聚山梨酯 80、右旋糖酐 70、氯化钠、磷酸二氢钠二水合物、氢氧化钠和水	2~8℃,避光
	醋酸曲普瑞林注射液	达必佳 1 ml:0.1 mg	不育治疗下所需的垂体降调节	德国辉凌制药有限公司 (1995 年 7 月 13 日)	氯化钠、注射用水、冰醋酸	2~8℃,避光
		1 ml:0.1 mg ^a	不育治疗下所需的垂体降调节	海南双成药业股份有限公司 (2022 年 8 月 10 日)	说明书未提及	2~8℃,避光
		1 ml:0.1 mg ^a	(1)男性:激素依赖性前列腺癌;(2)女性:子宫内膜异位症、子宫肌瘤或辅助生育技术	长春金赛药业有限责任公司 (2015 年 10 月 29 日)	氯化钠、0.1%醋酸	2~8℃,避光
	注射用双羟萘酸曲普瑞林	15 mg ^a	局部晚期或转移性激素依赖性前列腺癌	益普生法国生物技术公司 (2008 年 12 月 19 日)	DL-丙交酯-乙交酯聚合物、甘露醇、羧甲基纤维素钠、聚氧乙烯山梨醇脂肪酸酯 80	25℃以下保存
孕激素类药物	醋酸甲地孕酮分散片	40 mg、80 mg ^a	晚期子宫内膜癌和乳腺癌激素依赖性患者的姑息治疗	青岛国海生物制药有限公司 (2007 年 10 月 4 日)	说明书中未提及	遮光,密封保存
		艾诺克 40 mg	晚期乳腺癌和晚期子宫内膜癌,对肾癌、前列腺癌和卵巢癌也有一定疗效,并可改善晚期肿瘤患者的食欲和恶病质	西安远大德天药业股份有限公司 (2004 年 1 月 1 日)	说明书中未提及	遮光,密封保存

续表 2:

药物类型	通用名	商品名和规格	适应证	生产厂家(中国上市时间)	辅料	存储
		宜利治 160 mg	同上	青岛国海生物制药有限公司 (2001 年 1 月 1 日)	说明书中未提及	遮光,密封保存
		佳迪 160 mg	同上	南京臣功制药股份有限公司 (2001 年 1 月 1 日)	说明书中未提及	遮光,密封保存
		160 mg ^a	晚期乳腺癌的姑息治疗(即复发、不能手术或已经转移的患者)	浙江仙琚制药股份有限公司 (2012 年 1 月 1 日)	说明书中未提及	密闭保存
	醋酸甲地孕酮片	160 mg ^a	激素依赖性肿瘤的姑息治疗,包括子宫内膜癌和乳腺癌	上海信谊天平药业有限公司 (2005 年 1 月 1 日)	说明书中未提及	遮光,密封保存
	醋酸甲地孕酮胶囊	佳迪 80 mg、160 mg	晚期乳腺癌和晚期子宫内膜癌,对肾癌、前列腺癌和卵巢癌也有一定疗效,并可改善晚期肿瘤患者的食欲和恶病质	南京臣功制药股份有限公司 (1999 年 1 月 1 日)	说明书中未提及	遮光,密封保存
		爱克 80 mg	晚期子宫内膜癌和乳腺癌激素依赖性患者的姑息治疗	江苏恩华药业股份有限公司 (2001 年 1 月 1 日)	说明书中未提及	密闭,在阴凉干燥处保存
	醋酸甲地孕酮软胶囊	米托索 40 mg	晚期乳腺癌和晚期子宫内膜癌,对肾癌、前列腺癌和卵巢癌也有一定疗效,并可改善晚期肿瘤患者的食欲和恶病质	浙江安宝药业有限公司 (2002 年 1 月 1 日)	说明书中未提及	遮光,密封保存
	醋酸甲羟孕酮片	法禄达 500 mg	乳腺癌、子宫内膜癌、前列腺癌、肾癌	辉瑞意大利有限公司 (1990 年 12 月 12 日)	乳糖	遮光,密封保存
mTOR 抑制剂	依维莫司片	飞尼妥 2.5 mg、5 mg、10 mg	与依西美坦联合给药治疗来曲唑或阿那曲唑治疗失败、HR+、HER-2-的晚期乳腺癌 ^b	瑞士诺华制药有限公司 (2014 年 2 月 13 日、2022 年 3 月 30 日、2022 年 3 月 30 日)	无水乳糖、丁基化羟基甲苯、交联聚维酮、羟丙甲纤维素、乳糖一水合物和硬脂酸镁 ^b	30℃以下贮藏,避光、防潮
HDAC 抑制剂	西达本胺片	爱谱沙 5 mg	(1)既往至少接受过 1 次全身化疗的复发或难治的外周 T 细胞淋巴瘤患者;(2)联合 AI 用于 HR+、HER-2-、绝经后、经内分泌治疗复发或进展的局部晚期或转移性乳腺癌患者	深圳微芯药业有限责任公司 (2014 年 12 月 23 日)	说明书中未提及	遮光,密封,25℃以下保存
CDK4/6 抑制剂	羟乙磺酸达尔西利片	艾瑞康 50 mg、125 mg、150 mg	联合氟维司群,适用于既往接受内分泌治疗后出现疾病进展的 HR+、HER-2-的复发或转移性乳腺癌患者	江苏恒瑞医药股份有限公司 (2021 年 12 月 31 日)	说明书中未提及	密封,不超过 25℃保存
	阿贝西利片	唯择 50 mg、100 mg、150 mg	(1)早期乳腺癌,联合内分泌治疗(他莫昔芬或 AI)用于 HR+、HER-2-、淋巴结阳性,高复发风险且 Ki-67≥20% 的早期乳腺癌成人患者的辅助治疗;(2)局部晚期或转移性乳腺癌:HR+、HER-2-局部晚期或转移性乳腺癌:①与 AI 联合使用作为绝经后女性患者的初始内分泌治疗;②与氟维司群联合用于既往曾接受内分泌治疗后出现疾病进展的患者	礼来·德尔·卡里伯公司 (2020 年 12 月 29 日)	微晶纤维素 101、微晶纤维素 102、交联羧甲基纤维素钠、乳糖、二氧化硅、硬脂富马酸钠、橙黄色色素混合物(50 mg 规格)、白色色素混合物(100 mg 规格)、黄色色素混合物(150 mg 规格)	30℃以下,密封保存
	哌柏西利胶囊	爱博新 75 mg、100 mg、125 mg	HR+、HER-2-局部晚期或转移性乳腺癌,应与 AI 联合使用作为绝经后女性患者的初始内分泌治疗	辉瑞制药德国有限公司 (2018 年 7 月 31 日)	微晶纤维素、单水乳糖、羧甲基淀粉钠、胶态二氧化硅、硬脂酸镁	室温保存,开封后的药品请保存于原包装瓶内
		爱博新 75 mg、100 mg、125 mg	同上	齐鲁制药有限公司(2020 年 12 月 15 日)	微晶纤维素、乳糖、羧甲基淀粉钠、胶态二氧化硅、硬脂酸镁	密封保存

续表 2:

药物类型	通用名	商品名和规格	适应证	生产厂家(中国上市时间)	辅料	存储
		爱博新 75 mg、100 mg、125 mg	同上	江西山香药业有限公司(2022年8月30日),湖南科伦制药有限公司(2022年12月30日),江苏豪森药业集团有限公司(2022年6月28日)	说明书中未提及	密封保存
		爱博新 125 mg	同上	江苏奥赛康药业有限公司(2022年12月30日),北京泰德制药股份有限公司(2023年2月14日)	说明书中未提及	密封保存
	琥珀酸瑞波西利片	凯丽隆 200 mg	与 AI 联合用药,作为 HR+、HER-2-局部晚期或转移性乳腺癌患者的初始内分泌治疗;使用内分泌疗法治疗绝经前或围绝经期女性时应联用 LHRH 激动剂	诺华新加坡制药有限公司(2023年1月19日)	微晶纤维素、低取代羟丙纤维素、交联聚乙烯酮、硬脂酸镁、胶态二氧化硅、包衣预混剂	不超过 30℃ 保存

注: SERM:选择性雌激素受体调节剂; SERD:选择性雌激素受体下调剂; AI:芳香化酶抑制剂; LHRH:促黄体生成素释放激素; ER:雌激素受体; PR:孕激素受体; HR:激素受体; HER-2:人表皮生长因子受体 2; ^a无商品名; ^b为美国食品和药物管理局说明书内容; 表格内容均源自药品说明书

2. 药代动力学特性:乳腺癌内分泌治疗相关药物涉及口服剂型、注射剂和植入剂等多种剂型,作用机制多样,药代动力学特性差异较大,药师在进行药学服务时应特别关注。

SERM、AI、孕激素类药物和靶向药物均为口服小分子药物,多数药物吸收过程受食物影响较小,但食物能增加西达本胺、哌柏西利的吸收。其中,哌柏西利与食物同服可以显著降低个体间和个体自身暴露量;西达本胺饭后 30 min 服用可以减轻胃肠道不良反应。对于植入剂和注射剂应注意正确的给药方式对吸收可能的影响。

内分泌治疗相关药物间生物利用度差异较大,如来曲唑的生物利用度为 99.9%,CDK4/6 抑制剂约为 43%~46%,依维莫司仅约 16%。而达尔西利的表观分布容积达 5 320 L,为 CDK4/6 抑制剂中最高,提示其有更多的组织器官分布。LHRH 类似物亮丙瑞林微球的表观分布容积为 27 L,体内分布相对较小,更多集中于血浆中,详见表 3。

口服药主要通过肝 CYP450 酶代谢,LHRH 类似物、氟维司群经非细胞色素 P450 途径代谢。不同种类药物的消除半衰期也存在较大差异,如氟维司群半衰期最长为 40 d,可每月 1 次给药;而 LHRH 类似物为多肽类药物,体内过程与内源性激素相似,药物消除速度快,半衰期仅 1.6~4 h,临床用其缓释剂型,每月(或 3 个月)给药 1 次。多数口服药物的半衰期较长,除他莫昔芬、阿贝西利外,均为每天 1 次给药。大部分药物以肠道排泄为主,来曲唑、西达本胺、甲地孕酮和甲羟孕酮主要经尿液排泄,经

粪便排泄较少,依西美坦的肠道和肾脏排泄各占 50%,详见表 3。

3. 药物警戒:相比其他治疗乳腺癌的药物,内分泌治疗相关药物安全性高,但药物不良反应仍值得关注。各国药物监管机构发布了多次药物警戒信息,并对一些药品的不良反应在说明书中做了黑框警告。其中包括肺栓塞、QT 间期延长、肌腱断裂、抑郁和间质性肺病等,涉及多个器官,虽发生率不高(约为 0.1%~1%),但严重影响生活质量,甚至危及生命安全,在药学服务中应进行关注和防范。同时,需明确的是药物警戒强调的是贯穿药品全生命周期的风险管理,不仅限于上述内容。

建议医疗机构建立药物警戒体系,药学服务覆盖药品使用的全过程,通过多种形式与医护患沟通,以使各方及时获得药品风险信息。同时,鼓励患者报告疑似药品不良反应,减少并防范药品不良事件,预防药物不良事件的发生。本指南纳入的相关数据来自各国药物监管机构官方网站和药品说明书,详见表 4。

(二) 处方管理

1. 适应证管理与拓展性临床应用:本指南中的内分泌治疗相关药物指 HR+、HER-2-乳腺癌患者内分泌治疗使用的药物。药品适应证的差别主要在于治疗目的、患者是否绝经以及既往治疗。SERM、AI 通常用于辅助治疗也可以作为晚期全身治疗用药,LHRH 类似物用于绝经前期/围绝经期患者的去势治疗。SERD、mTOR 抑制剂、HDAC 类药物、CDK4/6 抑制剂(阿贝西利是唯一获批辅助治疗

表 3 乳腺癌内分泌治疗相关药物的药代动力学特性

通用名	分子量	食物对吸收的影响	生物利用度	蛋白结合率	表观分布容积	达峰时间	C _{max}	半衰期	清除率	代谢	排泄
枸橼酸他莫昔芬片	563.64	-	-	>98%	50~60 L/kg	5 h	40 ng/ml	5~7 d	189 ml/min	CYP3A、2C9 和 2D6 的底物, P-糖蛋白抑制剂	粪便排泄
枸橼酸托瑞米芬片	598.09	对吸收无影响但会使 C _{max} 延迟 1.5~2 h (无临床意义)	-	>99.5%	580 L	3 h	0.9 μg/ml (每 60 mg 剂量下的平均稳态)	托瑞米芬: 5~7 d; N-去甲基甲苯: 6 d	5 L/h	主要经 CYP3A4 代谢, 其次 CYP1A2	粪便排泄 (以代谢物形式)
氟维司群注射液	606.8	-	-	99%	3~5 L/kg	5 d	25.1 ng/ml	40 d	(690±226) ml/min	非细胞色素 P450 途径 (占主导地位) 及 CYP3A4	约 90% 粪便 (以代谢物形式) 排泄; <1% 通过尿液排泄
来曲唑片	285.31	轻度降低吸收	99.90%	60%	(1.87 ± 0.47) L/kg	空腹 1 h 进食 2 h	空腹: (129 ± 20.3) nmol/L 进食: (98.7 ± 18.6) nmol/L	2~4 d	2.1 L/h	I 相代谢反应参与酶 CYP3A4 和 CYP2A6; 给药量的 (84.7 ± 7.8)% 经 II 相代谢为葡萄糖醛酸化的甲氧基代谢物	健康受试者尿中回收 (88.2 ± 7.6)%, 粪便回收 (0.8 ± 0.9)%
阿那曲唑片	293.4	轻度影响吸收速度, 不影响吸收程度	-	40%	3.19 ml/g	空腹 2 h	-	48 h	-	代谢过程包括 N-脱烷基化、羟基化和葡萄糖醛酸化	85% 的放射标志物从粪便和尿液 (约占 10%) 中回收
依西美坦片	296.4	与禁食状态相比, 高脂早餐使依西美坦的 AUC 和 C _{max} 分别增加 59% 和 39%	-	90%	-	乳腺癌女性 1.2 h, 健康女性 2.9 h	-	24 h	-	主要由 CYP3A4, 也可醛糖还原酶代谢	(42 ± 3)% 经尿液, (42 ± 6)% 经粪便
注射用亮丙瑞林微球	1 269.45	-	-	43%~49%	27 L	4 h	(4.6 ~ 10.2) ng/ml	接近 3 h	7.6 L/h	代谢降解为无活性的多肽片段, 其中五肽是主要代谢物。多肽片段进一步降解	至少 5% 以原型和代谢产物的形式从尿中排泄
醋酸戈舍瑞林缓释植入剂 (3.6 mg)	1 329	无	-	27.3%	(44.1 ± 13.6) L (健康男性)	男性: 12~15 d; 女性: 8~22 d	男性: (2.84 ± 1.81) ng/ml; 女性: (1.46 ± 0.82) ng/ml	2~4 h	男性: (110.5 ± 47.5) ml/min; 女性: (163.9 ± 71.0) ml/min	-	-
醋酸戈舍瑞林缓释植入剂 (10.8 mg)	1 329	无	-	27.3%	(44.1 ± 13.6) L (健康男性)	1.8 h	8.85 ng/ml	2~4 h	121 ml/min	C-末端氨基酸的水解作用是主要代谢机制	主要通过肝脏和尿液两种途径
注射用双羟萘酸曲普瑞林	1 699.9	无	-	-	-	(0.11 ± 0.06) d	(48.2 ± 11.8) ng/ml	(2.81 ± 1.21) h	(211.9 ± 31.6) ml/min	代谢机制尚未阐明, 但与肝细胞色素 P450 有关的可能性不大	主要通过肝脏

续表 3:

通用名	分子量	食物对吸收的影响	生物利用度	蛋白结合率	表观分布容积	达峰时间	C _{max}	半衰期	清除率	代谢	排泄
注射用醋酸曲普瑞林	1 431.56	-	53%	-	-	-	-	-	-	-	-
醋酸甲地孕酮分散片	384.52	-	-	-	-	(2.58±0.90)h	(67.12±21.51) mg/ml	(23.04±7.88)h	-	主要经羟基化反应代谢,5%~8%经其他方式代谢	大部分经肾脏排泄
醋酸甲羟孕酮片	386.53	餐时或餐后即刻服用吸收率最高	-	90%~95%	-	4.5 h	78.7~121 ng/ml	30~60 h	-	经肝细胞色素 P450 酶广泛代谢	主要经尿液排泄
依维莫司片	958.2	食物对吸收后阶段的药时曲线无明显影响	16%	健康受试者和中度肝功能受损患者约 74%	-	1~2 h	-	30 h	(19.7±5.4) L/h	CYP3A4 底物,另研究 ^[4] 提示主要通过 CYP3A4、3A5 和 2C8 酶代谢	约 98%经胆汁分泌以代谢物形式粪便排泄,2%以原形经尿液排泄
西达本胺片	390.42	进食标准餐(总热量约 600 kcal) 30 min 后口服 30 mg, AUC 高于空腹服用 2.3 倍	-	89.1%~99.3%	1 210 L	4 h	60 ng/ml	17 h	53 L/h	代谢途径主要有两种,分别为不同位置的单氧化和酰胺键水解	(67.6±12.7)%尿液排出,(12.6±7.7)%粪便排出
羟乙磺酸达尔西利片	572.68	与空腹服药相比,餐后服药 C _{max} 、AUC ₀₋₁ 和 AUC _{0-∞} 分别升高了 56.9%、38.6%和 37.5%	-	(87.6±0.781)%	5 230 L (71.2%)	单药 3.5 h,与氟维司群联用为 4 h	与氟维司群联用为 153 ng/ml	51.4 h (23.2%)	70.5 L/h (51.9%)	主要代谢酶是肝 CYP3A4, CYP2C9 和 CYP2C8 介导部分代谢反应	71.9%经粪便排泄,22.7%经尿液排泄
阿贝西利片	506.59	高脂餐可升高 AUC 9%, C _{max} 26%,但无临床意义	45%	96%~98%	750 L (69%)	-	-	24.8 h (52.1%)	21.8 L/h (39.8%)	主要在肝脏经 CYP3A4 酶代谢	81%经粪便排泄,3.4%经尿液排泄
哌柏西利胶囊	447.54	应与食物同服显著降低个体间和个体自身暴露量差异	46%	85%	2 583 L	6~12 h	-	28.8 h	63 L/h	主要在肝脏经 CYP3A 和 SULT2A1 酶代谢	粪便为主要排泄途径,其次是尿液。大部分以代谢物形式排泄
琥珀酸瑞波西利片	552.64	没有影响	43%	70%	1 090 L	1~4 h	1 680 ng/ml (31%)	32.0 h(63%)	25.5 L/h (66%)	主要在肝脏经 CYP3A4 酶代谢	69.1%经粪便排泄,22.6%经尿液排泄

注: AUC:曲线下面积; C_{max}:达峰浓度; -为无数据;表格中数据主要来源于原研药品说明书

续表 5:

药物类型及 药物名称	预防	新辅助治疗		辅助治疗		晚期全身治疗				
	高危女性 乳腺癌风险	绝经前 ^a	绝经后	绝经前 ^a	绝经后	绝经前 ^a		绝经后		
						未经 内分泌治疗	内分泌 治疗失败	未经 内分泌治疗	内分泌 治疗失败	
mTOR 抑制剂										
依维莫司	-	-	-	-	-	-	-	-	-	F
HDAC 抑制剂										
西达本胺	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N
CDK4/6 抑制剂										
达尔西利	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N
阿贝西利	-	-	-	-	N/F	-	-	N/F	N/F	N/F
哌柏西利	-	-	-	-	-	-	-	N/F	N/F	F
瑞波西利	-	-	-	-	-	N	-	N/F	N/F	F

注: SERM:选择性雌激素受体调节剂; SERD:选择性雌激素受体下调剂; AI:芳香化酶抑制剂; LHRH:促黄体生成素释放激素; NMPA:国家药品监督管理局; FDA:美国食品和药物管理局; N:NMPA; F:FDA; -为无数据; ^a绝经前包括围绝经期

药品拓展性临床应用以其他国家药品说明书、国家卫生健康委员会、中国临床肿瘤学会 (Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO) 及中国抗癌协会 (China Anticancer Association, CACA) 等指南中所

纳入的与乳腺癌治疗相关的适应证为主,证据级别与推荐强度同原文献保持一致;无明确证据级别与推荐意见的拓展性临床应用,参考 GRADE 证据分级标准并综合专家意见进行推荐,详见表 6。

表 6 乳腺癌内分泌治疗相关药物拓展适应证

药品	乳腺癌的拓展性临床应用	出处	证据级别与推荐意见
他莫昔芬	(1)联合阿贝西利用于辅助治疗 HR+、HER-2-、淋巴结阳性、复发风险高的早期乳腺癌成年患者;(2)预防性用于降低高风险女性患乳腺癌的风险;(3)联合 OFS 用于辅助治疗 HR+、HER-2-、淋巴结阳性、复发风险较高的早期乳腺癌成年患者	2023 CSCO 乳腺癌指南、FDA 说明书、2023 CSCO 乳腺癌指南	1B, II 级推荐 A, I 级推荐 1A~2A, I~II 级推荐
托瑞米芬	用于治疗绝经前和围绝经期妇女 ER 阳性的乳腺癌	《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021年版)》	C, 弱推荐 ^b
氟维司群	(1)绝经后的 HR 阳性的乳腺癌的新辅助治疗;(2)氟维司群+瑞波西利用于内分泌治疗进展的 HR 阳性乳腺癌晚期全身治疗;(3)联合 CDK4/6 抑制剂用于内分泌治疗进展的、HR+、HER-2-、晚期或转移性乳腺癌	2023 CSCO 乳腺癌指南	2B, III 级推荐 1B, II 级推荐 1A~2A, I~II 级推荐
来曲唑	(1)绝经后患者新辅助内分泌治疗;(2)联合 CDK4/6 抑制剂用于绝经后患者新辅助内分泌治疗;(3)联合 OFS,用于绝经前患者新辅助内分泌治疗;(4)联合 OFS+CDK4/6 抑制剂,用于绝经前患者新辅助内分泌治疗	2023 CSCO 乳腺癌指南; NCCN 临床实践指南:乳腺癌 (Version 4.2023)、2023 CSCO 乳腺癌指南	1A, I 级推荐;无推荐级别 2B, I 级推荐 1A, II 级推荐 2B, II 级推荐
阿那曲唑	(1)预防具有高风险的绝经后健康女性中乳腺癌的发生,1 mg 口服,每日 1 次,疗程为 5 年;(2)其他拓展性应用同来曲唑	Cuzick 等 ^[5]	A, 弱推荐 ^b 同来曲唑
依西美坦	(1)预防高风险的绝经后健康女性侵袭性乳腺癌的发生,一项临床试验中使用的剂量为每日 25 mg 口服;(2)其他拓展性应用同来曲唑	Goss 等 ^[6]	A, 弱推荐 ^b 同来曲唑
戈舍瑞林	10.8 mg 用于绝经前乳腺癌治疗,每 3 个月给药 1 次	NCCN 临床实践指南:乳腺癌 (Version 4.2023)	A, 弱推荐 ^b
曲普瑞林	与 AI 联合使用 5 年可用于 HR 阳性、高复发风险的绝经前乳腺癌患者的辅助内分泌治疗,其中曲普瑞林每次 3.75 mg 肌肉注射,每 28 d 1 次,联合 AI	NCCN 临床实践指南:乳腺癌 (Version 4.2023)	A, 弱推荐 ^b
依维莫司 ^a	(1)与依西美坦联合治疗来曲唑或阿那曲唑治疗失败、HR+、HER-2-的绝经后晚期乳腺癌;(2)联合氟维司群或内分泌,用于晚期乳腺癌的晚期全身治疗;(3)联合 AI 治疗他莫昔芬治疗失败的 HR 阳性的晚期乳腺癌患者;(4)联合内分泌治疗 CDK4/6 抑制剂治疗失败的 HR 阳性的晚期乳腺癌患者	FDA 说明书、2023 CSCO 乳腺癌指南	1A, I 级推荐/2B, II 级推荐 2B, II 级推荐 2A, II 级推荐 2A, II 级推荐

续表 6:

药品	乳腺癌的拓展性临床应用	出处	证据级别与推荐意见
西达本胺 ^a	联合内分泌治疗 CDK4/6 抑制剂治疗失败的 HR 阳性的晚期乳腺癌患者	2023 CSCO 乳腺癌指南	2A, II 级推荐
达尔西利 ^a	(1) 单药用于治疗 HR+、HER-2-晚期或转移性乳腺癌成人患者(内分泌治疗和既往化疗后出现疾病进展);(2) 对需要术前新辅助治疗而又不适合化疗,暂时不适合手术或无须即刻手术,以及新辅助化疗敏感的激素依赖型的绝经后患者,可考虑联合 AI	2023 CSCO 乳腺癌指南	A, I 级推荐 2B, I 级推荐
阿贝西利 ^a	(1) 单药用于治疗 HR+、HER-2-晚期或转移性乳腺癌成人患者(内分泌治疗和既往化疗后出现疾病进展);(2) 对需要术前新辅助治疗而又不适合化疗,暂时不适合手术或无须即刻手术,以及新辅助化疗敏感的激素依赖型的绝经后患者,可考虑联合 AI	FDA 说明书、2023 CSCO 乳腺癌指南	A, I 级推荐 2B, I 级推荐
哌柏西利 ^a	(1) 联合氟维司群用于内分泌治疗后疾病进展的 HR+、HER-2-晚期或转移性乳腺癌成人患者;(2) 对需要术前新辅助治疗而又不适合化疗,暂时不适合手术或无须即刻手术,以及新辅助化疗敏感的激素依赖型的绝经后患者,可考虑联合 AI	FDA 说明书、2023 CSCO 乳腺癌指南	A, I 级推荐 2B, I 级推荐
瑞波西利 ^a	(1) HR+、HER2-晚期或转移性乳腺癌成人患者:联合氟维司群用于绝经后女性或男性的初始内分泌治疗或内分泌治疗后疾病进展的患者;(2) 对需要术前新辅助治疗而又不适合化疗,暂时不适合手术或无须即刻手术,以及新辅助化疗敏感的激素依赖型的绝经后患者,可考虑联合 AI	FDA 说明书、2023 CSCO 乳腺癌指南	A, I 级推荐 2B, I 级推荐

注: HR: 激素受体; HER-2: 人表皮生长因子受体 2; OFS: 卵巢功能抑制; AI: 芳香化酶抑制剂; 2023 CSCO 乳腺癌指南:《中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南 2023》; FDA: 美国食品药品监督管理局; NCCN: 美国国立综合癌症网络; ^a绝经前患者可在有效的 OFS 后应用; 但原则上不推荐新辅助内分泌治疗; ^b参考 GRADE 证据质量与推荐强度分级

2. 用法用量: 根据 NMPA 药品说明书, 氟维司群、曲普瑞林的给药途径为肌肉注射, 亮丙瑞林和戈舍瑞林为皮下注射, 其余均为口服给药。口服内分泌治疗药通常为固定剂量连续给药, 每日 1~3 次; 西达本胺和 CDK4/6 抑制剂则可根据患者耐受情况进行剂量调整, 西达本胺每 3 d 服药 1 次, CDK4/6

抑制剂除阿贝西利外均为连续服用 3 周停 1 周。亮丙瑞林、戈舍瑞林和曲普瑞林缓释剂型每个月(或每 3 个月)给药 1 次; 氟维司群每个月 1 次, 第 1 次给药后 2 周时需要再给予 500 mg 强化剂量。

乳腺癌内分泌治疗时间较长, 根据用药目的不同, 药品的使用疗程不同, 详见表 7。

表 7 乳腺癌内分泌治疗相关药物用法用量

药品	用法用量	治疗阶段与方案疗程 ^a
他莫昔芬	10 mg, 每天 2 次或 20 mg, 每天 2 次, 口服	辅助治疗: 单药、序贯 AI、联合阿贝西利, 2~3 年或 5 年或 10 年(阿贝西利应持续 2 年或疾病复发或发生无法耐受的不良反应) 晚期全身治疗: 单药, 患者获益或直至发生不可接受的不良反应, 应持续服用
托瑞米芬	60 mg, 每天 1 次, 口服	晚期全身治疗: 单药, 患者获益或直至发生不可接受的不良反应, 应持续服用
氟维司群	推荐剂量 500 mg/月, 肌肉注射, 首次给药后 2 周时需再给予 500 mg	新辅助治疗 ^b : 单药, 每 2 个月评估 1 次疗效, 有效且耐受者可持续至 6 个月 晚期全身治疗: 单药或联合 CDK4/6 抑制剂、依维莫司, 患者获益或直至发生不可接受的不良反应, 应持续服用
来曲唑	2.5 mg, 每天 1 次, 口服; 漏服及时补服, 若间隔下次服药时间很短(<12 h)不再补服	新辅助治疗 ^b : 单药或联合 CDK4/6 抑制剂, 每 2 个月评估 1 次疗效, 有效且耐受者可持续至 6 个月
阿那曲唑	1 mg, 每天 1 次, 口服	辅助治疗: 单药、序贯他莫昔芬或联合阿贝西利, 2~3 年或 5 年或 10 年
依西美坦	25 mg, 每天 1 次, 餐后口服	晚期全身治疗: 单药或联合 CDK4/6 抑制剂、依维莫司、西达本胺, 患者获益或直至发生不可接受的不良反应, 应持续服用
亮丙瑞林	3.75 mg, 每 4 周 1 次或 11.25 mg, 每 12 周 1 次, 皮下注射	新辅助治疗 ^b : 联合 AI±CDK4/6 抑制剂, 每 2 个月评估 1 次疗效, 有效且耐受者可持续至 6 个月
戈舍瑞林	3.6 mg, 每 4 周 1 次, 10.8 mg, 每 12 周 1 次, 皮下注射(腹前壁)	辅助治疗: 联合他莫昔芬(或 AI)±阿贝西利; 方案中 OFS 5 年, 他莫昔芬(或 AI)5~10 年, 阿贝西利应持续 2 年或疾病复发或发生无法耐受的不良反应
曲普瑞林	3.75 mg, 每 4 周 1 次, 肌肉注射	晚期全身治疗: 联合指南推荐的绝经后内分泌治疗方案, 患者获益或直至发生不可接受的不良反应, 应持续服用
甲地孕酮	每天 160 mg, 1 次或分次口服	晚期全身治疗: 单药, 至少连续治疗 2 个月

续表 7:

药品	用法用量	治疗阶段与方案疗程 ^a
甲羟孕酮	每天 500~1500 mg;或每天 2 g(分成 2~3 次用药)	晚期全身治疗:单药,患者获益或直至发生不可接受的不良反应,应持续服用
依维莫司	10 mg,每天 1 次,口服;建议每天同一时间用药	晚期全身治疗:单药或联合 AI、氟维司群、联合其他内分泌治疗,持续给药一段时间直至出现临床获益或不可耐受的不良反应
西达本胺	30 mg 每周 2 次(2 次间隔不应少于 3 d),餐后 30 min 服用	晚期全身治疗:单药或联合 AI、其他内分泌药,若病情未进展或未出现不能耐受的不良反应,建议持续服药
达尔西利	150 mg,每天 1 次,空腹(服药前、后 1 h 禁食)口服;连续服用 21 d,停药 7 d,28 d 为 1 个治疗周期	晚期全身治疗:联合氟维司群或其他内分泌治疗药,治疗用药应持续直到疾病进展或出现不能耐受的不良反应
阿贝西利	150 mg,每天 2 次,口服(空腹或进食情况下服用)。漏服不补服	辅助治疗:联合他莫昔芬或 AI,阿贝西利应持续 2 年或疾病复发或发生无法耐受的不良反应 晚期全身治疗:联合 AI 或氟维司群或其他内分泌治疗药,治疗应持续至患者不再有临床不再获益或无法耐受的不良反应
哌柏西利	125 mg,每天 1 次,随餐口服,连续服用 21 d,停药 7 d,28 d 为 1 个治疗周期。漏服不补服	晚期全身治疗:联合 AI 或氟维司群或其他内分泌治疗药,治疗应持续至患者不再有临床获益或出现不可接受的不良反应
瑞波西利	600 mg,每天 1 次,口服(建议早晨用药),连续服用 21 d,停药 7 d,28 d 为 1 个周期。漏服不补服	晚期全身治疗 ^c :联合 AI,治疗应持续至患者不再有临床获益或出现不可接受的不良反应

注: AI:芳香化酶抑制剂; OFS:卵巢功能抑制; ^a本表内容参考《中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南 2023》《中国晚期乳腺癌规范诊疗指南(2022 版)》《乳腺癌-中国肿瘤整合指南(CACA)2022》; ^b绝经前患者原则上不推荐新辅助内分泌治疗,绝经后患者常规不推荐 AI±CDK4/6 抑制剂;不适用 AI 类药物的患者可考虑使用氟维司群; ^c参考国家药品监督管理局说明书适应症

(三) 药物相互作用

乳腺癌内分泌治疗相关药物主要是口服药,药物在人体的吸收、分布、代谢和排泄环节都有可能与其他药物或食物发生相互作用,从而影响用药安全

和疗效。如 CDK4/6 抑制剂与强效 CYP3A 抑制剂或诱导剂合用会影响药物暴露量进而影响药物治疗效果或不良反应。为此,应高度关注乳腺癌内分泌治疗相关药物的相互作用,详见表 8。

表 8 乳腺癌内分泌治疗相关药物相互作用

药品	药物相互作用关注点	推荐意见
他莫昔芬	(1)抑酸药可改变胃内 pH 值,使肠衣剂型提前分解;(2)与 CYP3A4 诱导剂联用会降低他莫昔芬血药浓度;(3)CYP2D6 抑制剂可降低他莫昔芬活性产物的血液浓度;(4)与香豆素类抗凝剂联用,可显著增加抗凝效果	肠衣剂型应避免与抑酸药合用;谨慎与 CYP3A4 诱导剂、香豆素类抗凝剂合用;避免与 CYP2D6 抑制剂合用
托瑞米芬	(1)主要代谢途径为 CYP3A 酶系统。理论上对该酶系统有抑制作用的药物可抑制托瑞米芬代谢;酶诱导剂可加速托瑞米芬的排泄;(2)噻嗪类利尿剂等减少肾排泄钙的药物可增加高血钙症;(3)与华法林类抗凝药合用可导致出血时间过度延长;(4)与可延长 QTc 间期药物同时使用时,可增加室性心律失常的风险(包括扭转型室性心动过速)	谨慎与 CYP3A 酶抑制剂、诱导剂合用,必要时监测血药浓度;避免与噻嗪类利尿剂等可增加高血钙症的药物、华法林合用;禁止与延长 QTc 间期药物合用
氟维司群	可降低放射性诊断剂氟雌二醇 F18(常被用于 ER 阳性肿瘤的 PET-CT 检查)的诊断效果	避免与放射性诊断剂氟雌二醇 F18 同时使用
来曲唑	(1)主要通过肝脏 CYP3A4 和 CYP2A6 代谢;(2)可中度抑制 CYP2C19,但临床意义尚不清楚;(3)与他莫昔芬同用会使其血药浓度下降 38%	谨慎与 CYP3A4、CYP2A6 强抑制剂或 CYP3A4 强诱导剂合用(暂无已知的 CYP2A6 药物诱导剂);谨慎与主要依靠 CYP2C19 消除且治疗窗较窄的药物(如苯妥英、氯吡格雷)合用;避免与他莫昔芬合用
阿那曲唑	他莫昔芬可降低其药理作用	避免与他莫昔芬合用
依西美坦	CYP3A4 诱导剂可减少其暴露	谨慎与经 CYP3A4 代谢且治疗窗窄的药物联用
亮丙瑞林	性激素类化合物会降低临床疗效	避免与性激素类药物或保健品合用
戈舍瑞林	雄激素剥夺治疗可延长 QT 间期	谨慎与能延长 QT 间期的药物或能诱发扭转性室性心动过速的药物合用

续表 8:

药品	药物相互作用关注点	推荐意见
曲普瑞林	雄激素剥夺治疗可延长 QT 间期	谨慎与能延长 QT 间期的药物或能诱发扭转性室性心动过速的药物合用
甲羟孕酮	(1) 主要经 CYP3A4 代谢。尚未评估 CYP3A4 诱导剂或抑制剂针对其药物相互作用的研究;(2) 联合酶诱导剂会增加肝脏的分解;(3) 能抑制环孢霉素代谢,增加血浆环孢霉素浓度,增加其不良反应;(4) 观察到应用孕激素时出现糖耐量减低,机制不明;(5) 以下实验室检查结果可能受治疗影响:绒毛膜促性腺激素水平、血浆孕酮水平、尿孕二醇水平、血浆睾酮水平(男性)、血浆雌激素水平(女性)、血浆皮质醇水平、糖耐量试验、美替拉酮试验	糖尿病患者在接受治疗期间应严密观察,必要时调整降糖治疗方案
依维莫司	依维莫司是 P-gp 底物。在体外,依维莫司是 CYP3A4 的竞争性抑制剂和 CYP2D6 的混合抑制剂	不应与 CYP3A4 强效抑制剂或 CYP3A4 强效诱导剂合用;谨慎与 CYP3A4 和/或 P-gp 中效抑制剂合用;与治疗指数狭窄的抗癫痫药如卡马西平合用需考虑调整剂量
西达本胺	体外研究显示西达本胺对人肝微粒体 CYP450 酶各主要亚型均无明显的直接抑制作用	-
达尔西利	(1) 对 P-gp 和乳腺癌耐药蛋白有一定抑制作用;(2) 存在抑制 OATP1B1、OATP1B3 和 MATE1 的风险;(3) CYP3A4 是主要代谢酶,CYP2C9 和 CYP2C8 也介导了部分代谢反应	避免与 CYP3A4 强抑制剂和 CYP3A4 强诱导剂合用;合并使用 CYP3A4 中等抑制剂或中等诱导剂,应密切监测不良反应
阿贝西利	(1) 阿贝西利可抑制 P-gp 和乳腺癌耐药蛋白(BCRP);阿贝西利及主要活性代谢物可与 OCT2、MATE1 和 MATE2-K 底物类药物发生相互作用;(2) CYP3A4 是主要代谢酶。合用 CYP3A4 抑制剂会升高阿贝西利血浆浓度;合用强效 CYP3A4 诱导剂存在阿贝西利有效性降低的风险;(3) 目前尚不清楚阿贝西利是否会降低全身作用的激素类避孕药的有效性	与 P-gp 底物类药物、OCT2、MATE1 和 MATE2 底物类药物合用时应密切监测;避免与强效 CYP3A4 抑制剂合用;必要时,则应降低阿贝西利的剂量并密切监测不良反应;避免与强效 CYP3A4 诱导剂合用;合用中、低效 CYP3A4 抑制剂无须调整剂量,但应密切监测不良反应体征;谨慎与激素类避孕药合用
哌柏西利	主要被 CYP3A 和 SULT2A1 代谢。在体内,哌柏西利是 CYP3A 的时间-依赖性弱抑制剂。与治疗指数狭窄的敏感 CYP3A4 底物合用可能增加暴露量	避免与强效 CYP3A 抑制剂或诱导剂合用,如必须合用,哌柏西利剂量减至 75 mg,每天 1 次;停用强效抑制剂(3~5 个半衰期)后,增加至初始剂量;与轻、中度 CYP3A 抑制剂或中效 CYP3A 诱导剂合用时无需调整剂量;与治疗指数狭窄的敏感 CYP3A4 底物药物合用可能需要降低剂量
瑞波西利	(1) 主要由 CYP3A 代谢。与治疗指数窄的 CYP3A 底物药物联用有可能增加这些药物的暴露量;(2) 与抗心律失常药和其他可能延长 QT 间期的药品联合存在预期相互作用。联用他莫昔芬 16.1%(14/87) 的患者观察到 QTcF 间期相比基线延长 >60 ms	避免与 CYP3A 强效抑制剂合用。必要时,应降低瑞波西利剂量至 200 mg;禁止与 CYP3A 强效诱导剂合用;谨慎与治疗指数窄的 CYP3A 底物药物合用;应避免与已知有可能延长 QT 间期的药品联用;不建议与他莫昔芬联用

注: ER:雌激素受体; PET-CT:正电子发射计算机断层扫描; -为无数据; 影响 QT 间期延长药物及 CYP 酶系相关药物参考表 13 和表 14; 表中药物在治疗期间与前后,禁止同时使用含雌激素的药物

(四) 特殊患者用药管理

1. 老年患者:用于老年患者时,内分泌治疗相关药物在安全性方面均未观察到与非老年患者人群的差异。依据相关体内药代动力学研究结果和药品说明书,老年患者一般无需调整药物的用药剂量,但在不能耐受的情况下,需根据临床实际情况进行调整。

2. 妊娠、哺乳期患者:药物临床研究未纳入妊娠人群,但依据药品说明书中的药物作用机制、动物实验研究及上市后临床使用等多方面证据(来曲唑上市后研究显示妊娠妇女使用来曲唑导致自然流产和出生缺陷),建议妊娠期间避免使用。对于有生育计划的患者,建议使用此类药物期间及末次用药

后的特定时间内采取有效避孕措施,如阿那曲唑治疗期间和最后一次使用后至少 3 周内应避孕。对于哺乳期患者,由于依维莫司、西达本胺以及 CDK4/6 抑制剂尚不清楚是否会分泌到母乳中,其他内分泌治疗药物对母乳喂养的婴幼儿可能存在潜在的风险,因此建议哺乳期女性在接受治疗期间及末次给药后一段时间停止哺乳,不同药物洗脱期不同,应根据具体洗脱时间决定停止哺乳的时长,详见表 9。

3. 儿童患者:绝大多数药物未在 18 岁以下人群中开展临床研究,尚未确定该类药品在儿童患者中的安全性和有效性。建议根据相关临床研究中临床获益、风险比进行评估和选择,详见表 9。

表 9 乳腺癌内分泌治疗用药对于不同人群的推荐

药品名称	老年患者	妊娠、哺乳期患者	儿童
他莫昔芬	无须调整剂量	(1) 育龄:慎用;(2) 妊娠:禁用;(3) 哺乳:慎用	不推荐使用
托瑞米芬	同成年人	禁用	不适用
氟维司群	-	禁用	禁用
来曲唑	无须调整剂量	(1) 育龄:治疗期间和最后一次使用后至少 3 周内采取有效的避孕措施;(2) 妊娠:禁用	禁用
阿那曲唑	无须调整剂量	(1) 育龄:治疗期间和最后一次使用后至少 3 周内采取有效的避孕措施;(2) 妊娠:禁用;(3) 哺乳:禁用	安全性和有效性尚未确定
依西美坦	无须调整剂量	妊娠:不推荐使用	安全性和有效性尚未确定
亮丙瑞林	慎用	不推荐使用	对低体重儿、新生儿和乳儿的安全性尚未确定
戈舍瑞林	无须调整剂量	禁用	不推荐使用
曲普瑞林	无须调整剂量	(1) 妊娠:禁用;(2) 哺乳:不应使用	仅用于性早熟的儿童
甲地孕酮	尚不明确	(1) 育龄:应避免怀孕;(2) 妊娠:不推荐最初 4 个月内应用;(3) 哺乳:哺乳期妇女在用药期间应停止哺乳	安全性和有效性尚未确定
甲羟孕酮	无须调整剂量	(1) 妊娠:禁用,如果患者在使用本品时妊娠,应告知对于胎儿的潜在危害;(2) 哺乳:建议治疗期间避免哺乳	不适用
依维莫司	无需剂量调整	(1) 育龄:治疗期间以及结束治疗后 8 周内应采取高效的避孕措施;(2) 妊娠:不应用于孕妇,除非治疗的潜在获益大于对胎儿的潜在风险;(3) 哺乳:治疗期间及最后一剂后 2 周内不应进行母乳喂养	安全性和有效性尚未确定
西达本胺	年龄对药代行为无显著性影响。可根据患者病情用药或调整剂量	(1) 妊娠:禁用;(2) 哺乳:建议停止哺乳	不推荐使用
达尔西利	应用数据有限(≥ 65 岁的老年患者)	(1) 育龄:应在治疗期间以及治疗结束后 7 个月内采取有效的避孕措施;(2) 孕妇:不推荐使用;(3) 哺乳:建议治疗期间停止母乳喂养	不推荐使用
阿贝西利	无须调整剂量	(1) 育龄:应在治疗期间和完成治疗后至少 3 周内避孕;(2) 妊娠:不推荐使用;(3) 哺乳:接受治疗的患者不应哺乳	安全性和有效性尚未确定
哌柏西利	无需调整剂量	(1) 育龄:不建议未采取避孕措施的有生育能力的女性使用。有生育能力的女性应在治疗期间以及完成治疗后至少 3 周内采取有效避孕措施。男性患者如果配偶有生育能力应在治疗期间采取有效避孕措施直至最后一次用药后 3 个月;(2) 妊娠:不建议孕妇使用;(3) 哺乳:不推荐使用;(4) 男性生育力:治疗可能损害。男性治疗前应考虑保存精液	安全性和有效性尚未确定
瑞波西利	无需调整剂量	(1) 妊娠:可对胎儿造成损害;(2) 哺乳:建议在最后一次服用后至少 21 d 内不要哺乳	安全性和有效性尚未确定

4. 其他特殊患者:使用内分泌治疗相关药物时会增加某些特殊患者不良反应发生的风险,建议肝、肾功能不全、合并多种基础疾病等特殊病生理状态的患者在药物治疗期间应加强监测,结合临床实际根据相关推荐建议进行药物治疗的调整。特殊病生理状态患者用药建议详见表 10。

四、药物经济学和真实世界研究

本指南对近 5 年发表的药物经济学评价和真实世界研究进行了总结、梳理。

(一) HR+、HER-2-早期乳腺癌患者辅助内分泌治疗的药物经济学评价和真实世界研究

临床问题 1:对于已经接受 5 年他莫昔芬治疗的绝经前早期乳腺癌患者,继续 5 年他莫昔芬治疗与去势手术+AI 治疗的经济学比较

推荐意见:相比去势手术+AI,继续 5 年他莫昔

芬治疗的总体生存获益更优(证据级别:C;弱推荐)。

一项基于美国医疗系统价格的经济学评价参考了 ATLAS、MA.17 和 Nurses' Health Study 研究,将去势手术+AI 组和他莫昔芬组患者乳腺癌相关的 10 年死亡率分别设置为 22.4% 和 20.5%,30 年中去势手术并发症增加的额外死亡率设定为 12.5%。对于不良反应,去势手术+AI 组和他莫昔芬组的骨折、静脉血栓栓塞(venous thrombo embolism, VTE)、心肌梗死、中风和子宫内膜肿瘤发生率分别设定为 6.8%、1.0%、0.7%、0.2%、0.2% 和 4.9%、2.2%、0.5%、0.6%、3.1%。参考美国医疗价格经蒙特卡罗模拟,结果显示,他莫昔芬总体生存获益略高于去势手术+AI 组,总体费用明显低于去势手术+AI 组;去势手术+AI 组总体生存低的原因是,卵巢功能抑制(ovarian function suppression, OFS)相关不良事件增加额外死亡风险^[7]。

表 10 乳腺癌治疗内分泌用药对于特殊人群的推荐

药品	肾功能损伤 ^a	肝功能损伤 ^b	其他人群
他莫昔芬	-	肝功能异常患者应慎用	(1) 运动员慎用; (2) 患有罕见的遗传性疾病-半乳糖不耐症、Lapp 乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良的患者避免使用; (3) 有眼底病或者对其中任一成分过敏者禁用
托瑞米芬	无须调整剂量	慎用	(1) 运动员慎用; 对活性成份或任何辅料过敏的患者禁用; (2) 先天性/后天 QT 间期延长(长 QT 综合征)、未纠正的低钾血症或未纠正的低镁血症的患者禁用; (3) 可导致 QT 间期延长风险, 需加强监护
氟维司群	轻、中度损伤: 无须调整剂量 重度损伤: 慎用	轻、中度损伤: 无须调整剂量, 但应慎用(氟维司群的暴露可能增加) 重度损伤: 没有研究资料	(1) 运动员慎用; (2) 出血体质、血小板减少症或正接受抗凝剂治疗的患者应慎用; (3) 对活性成份或任何辅料过敏的患者禁用
来曲唑	肾功能受损但肌酐清除率 ≥ 10 ml/min: 无须调整剂量 肾功能受损且肌酐清除率 < 10 ml/min: 慎用	(1) Child-Pugh A 或 B: 无须调整剂量; (2) Child-Pugh C: 慎用; (3) Child-Pugh C 和肝硬化: 如需使用, 剂量应减少 50%; 推荐剂量为每 2 d 1 次, 每次 2.5 mg	-
阿那曲唑	轻、中度损伤: 无须调整剂量 重度损伤: 禁用	(1) Child-Pugh A: 无须调整剂量; (2) Child-Pugh B 或 C: 禁用	-
依西美坦	慎用	慎用	-
亮丙瑞林	慎用	慎用	-
戈舍瑞林	-	-	-
曲普瑞林	-	-	开始治疗前应评估风险获益比且治疗期间应监测: (1) 有 QT 间期延长病史; (2) 有导致 QT 间期延长的危险因素; (3) 正在同时使用能延长 QT 间期药物的患者, 包括扭转性室性心动过速的潜在可能
甲地孕酮	-	-	(1) 对伴有严重血栓性静脉炎、血栓栓塞性疾病、严重肝功能损害和因骨转移产生的高钙血症患者禁用; (2) 对活性成份或任何辅料过敏的患者禁用
甲羟孕酮	尚未进行研究。肾功能衰竭和/或肝功能衰竭: 应谨慎用药	Child-Pugh C: 禁用	以下患者禁用: (1) 因骨转移出现高钙血症; (2) 不明原因的子宫不规则出血; (3) 已知对甲羟孕酮或辅料过敏; (4) 乳腺癌诊断可疑或早期乳腺癌患者
依维莫司	无须调整剂量	(1) 晚期患者 Child-Pugh A: 剂量减少至每日 7.5 mg; 如仍不耐受则减少至每日 5 mg; (2) Child-Pugh B: 剂量减少至每日 5 mg; 如仍不耐受则减少至每日 2.5 mg; (3) Child-Pugh C 级: 使用每日剂量不超过 2.5 mg (仅在获益大于风险时)	对有效成分、其他雷帕霉素衍生物或任何辅料过敏者禁用
西达本胺	尚缺乏用药信息	尚缺乏用药信息	严重心功能不全患者禁用, 参考纽约心脏病学会心功能分级标准 ⁶ ; 对任何成分过敏患者禁用
达尔西利	中、重度损伤: 不推荐使用	Child-Pugh B 和 Child-Pugh C: 不推荐使用	对达尔西利或辅料过敏者禁用
阿贝西利	轻、中度损伤: 无须调整剂量 重度损伤: 应慎用并密切监测	(1) Child-Pugh A 或 B: 无须调整剂量; (2) Child-Pugh C: 降低给药频率至每日 1 次	慎用, 对活性成分或辅料过敏者禁用
哌柏西利	轻、中或重度损伤: 无须调整剂量 无法对需要血液透析患者提供剂量调整建议	(1) Child-Pugh A 和 B: 无须调整剂量; (2) Child-Pugh C: 推荐剂量为 75 mg, 每天 1 次, 采用 3/1 给药方案(连续服用 21 d, 之后停药 7 d)	存在半乳糖不耐症、总乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良症等罕见遗传疾病患者不得服用

续表 10:

药品	肾功能损伤 ^a	肝功能损伤 ^b	其他人群
瑞波西利	轻、中度损伤:无需调整剂量 重度损伤:推荐起始剂量 200 mg	(1) Child-Pugh A:无需调整剂量;(2) Child-Pugh B 和 Child-Pugh C:推荐起始剂量 400 mg	(1) 已经出现 QTc 间期延长:避免使用。具体包括:长 QT 综合征;控制不良的或明显的心脏疾病,包括近期心肌梗死、充血性心力衰竭、不稳定型心绞痛和缓慢型心律失常;电解质紊乱;(2) 应避免与已知可延长 QTc 间期和/或 CYP3A 强效抑制剂的药品联用;(3) 不建议与他莫昔芬联用(MONALEESA-7 研究结果)

注: eGFR:肾小球滤过率; -为无数据; ^a肾功能分级:轻度:60 ml/(min · 1.73 m²) ≤ eGFR < 90 ml/(min · 1.73 m²), 中度:30 ml/(min · 1.73 m²) ≤ eGFR < 60 ml/(min · 1.73 m²), 重度:eGFR < 30 ml/(min · 1.73 m²); ^b肝功能分级参考 Child-Pugh 肝功能分级标准, A 级:5~6 分(轻度); B 级:7~9 分(中度); C 级:10 分及以上(重度); ^c纽约心脏病学会心功能不全分级, I 级:患者有心脏病,但日常活动量不受限制,一般体力活动不引起过度疲劳、心悸、气喘或心绞痛。II 级:心脏病患者的体力活动轻度受限制,休息时无自觉症状,一般体力活动引起过度疲劳、心悸、气喘或心绞痛。III 级:患者有心脏病,以致体力活动明显受限制。休息时无症状,但小于一般体力活动即可引起过度疲劳、心悸、气喘或心绞痛。IV 级:心脏病患者不能从事任何体力活动,休息状态下也出现心衰症状,体力活动后加重; -为无数据

临床问题 2: 绝经后早期乳腺癌患者的辅助治疗中,他莫昔芬、AI 与他莫昔芬序贯 AI 3 种方案的临床获益和经济学比较

推荐意见:对于绝经后早期乳腺癌患者辅助治疗,他莫昔芬 5 年、AI 5 年、他莫昔芬序贯 AI 5 年 3 种方案中,AI 5 年临床获益最大,经济学比较结果取决于当地药品价格(证据级别:A;弱推荐)。

对于绝经后早期乳腺癌患者的辅助治疗, AI 5 年临床获益优于他莫昔芬序贯 AI 5 年, AI 5 年组乳腺癌复发率和子宫内膜癌发生率更低。经济学评价结果取决于所在地药品费用以及对乳腺癌复发和新出现子宫内膜癌的治疗费用。印度的研究显示,他莫昔芬序贯 AI(总计 5 年)经济学更优,而中国研究显示, AI 5 年经济学更优^[8-9]。2023 年的一篇系统综述总结了 8 项研究,显示 AI 比他莫昔芬更具有经济学优势^[10],但是该研究提到纳入的研究没有充分考虑用药依从性、不良反应情况和亚组分析,所得的结论并不是完全可靠。

(二) HR+、HER-2-晚期乳腺癌患者内分泌治疗的药物经济学评价和真实世界研究

HR+、HER-2-晚期乳腺癌内分泌治疗策略涉及多种类型药物,涉及的经济评价和真实世界研究更加繁杂。

临床问题 3: 对于晚期乳腺癌患者,内分泌治疗联合不同 CDK4/6 抑制剂的药物经济学评价

推荐意见:内分泌治疗联用 CDK4/6 抑制剂增加了生存获益,但因其价格普遍较高,是否具有经济学评价优势取决于当地药品价格(证据级别:A;强推荐)。

一项美国研究比较了 3 种治疗策略的经济学特

点, 哌柏西利+来曲唑、瑞波西利+来曲唑和来曲唑单药;虽然在来曲唑单药的基础上联合 CDK4/6 抑制剂可获得较好的生存获益,但 CDK4/6 抑制剂的治疗成本增加非常大,每获得 1 个质量调整寿命年 (quality-adjusted life year, QALY) 的成本为 44~63.4 万美元,不具备成本效益^[11]。另一项美国研究显示,阿贝西利+来曲唑的生存获益优于哌柏西利或瑞波西利+来曲唑,除非哌柏西利或瑞波西利价格降低 70% 后才能体现出成本效益优势^[12]。此外,印度的一项研究显示,瑞波西利/哌柏西利联合氟维司群与单用氟维司群相比,也没有经济学优势^[13]。

中国的系统综述显示,按照支付意愿 38 029 美元/QALY 计算,阿贝西利+来曲唑/阿那曲唑在中国具有成本效益,而哌柏西利+来曲唑/阿那曲唑、瑞波西利+来曲唑/阿那曲唑不具备成本效益,除非哌柏西利降价 50% 或者瑞波西利降价 10%^[14]。

(三) 内分泌治疗相关药物不良反应的真实世界研究

临床问题 4: 阿那曲唑、来曲唑、依西美坦和托瑞米芬对肝功能的影响比较

推荐意见:阿那曲唑、来曲唑、依西美坦和托瑞米芬都可使谷氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate alanine aminotransferase, AST) 水平升高,停药后可逐渐恢复至用药前水平。但阿那曲唑、来曲唑对 ALT 的影响大于托瑞米芬(证据级别:B;弱推荐)。

中国一项真实世界研究比较了阿那曲唑(1 182 例)、来曲唑(592 例)、依西美坦(332 例)和托瑞米芬(2 212 例)对肝功能的影响,结果显示,3 种 AI

(阿那曲唑、来曲唑、依西美坦)和托瑞米芬都可使患者的 ALT、AST 水平明显上升,停药 1 年后各指标可逐渐恢复至治疗前水平;3 种 AI 对肝功能的影响差异无统计学意义,阿那曲唑或来曲唑对 ALT 的影响大于托瑞米芬^[15]。

临床问题 5: 依维莫司的不良反应与血药浓度的关系

推荐意见:依维莫司谷浓度 >17.3 ng/ml 时不良反应发生率明显增加(证据级别:C;弱推荐)。

日本的一项真实世界研究($n=19$)显示,依维莫司+依西美坦最常见不良反应是口腔炎,依维莫司谷浓度 >17.3 ng/ml 时不良反应发生率明显增加^[16]。

五、联合治疗

HR+、HER-2-乳腺癌内分泌治疗和(或)靶向治疗联合用药方案的给药时间间隔一般无特殊要求;但对于需要化疗、放疗、手术治疗的患者,明确内分泌治疗相关药物的给药时机,会更利于临床获益。

临床问题 6: 内分泌治疗相关药物与化疗联合使用的时机

推荐意见:基于循证医学证据^[17],推荐化疗序贯内分泌治疗(证据级别:A;强推荐)。

在 III 期临床试验中,阿贝西利最早在化疗后 21 d 使用^[18],依西美坦、氟维司群最早在化疗后 4 周使用^[19],阿那曲唑、他莫昔芬在化疗后使用的间隔时间均未超过 8 周^[20]。然而,也有早期的临床试验、Meta 分析或系统综述显示,内分泌治疗同步或序贯化疗在疗效和不良反应方面差异均无统计学意义^[21-24]。对于绝经前患者,OFS 可在辅助化疗期间保护患者的卵巢功能,一般推荐化疗前 1~2 周给药,化疗结束后 2 周给予最后一剂药物^[25]。

临床问题 7: 内分泌治疗相关药物与放疗联合使用的时机

推荐意见:放疗与内分泌治疗可先后或同时进行(证据级别:A;强推荐)。

Meta 分析显示,放疗同期内分泌治疗组与放疗序贯内分泌治疗组之间的局部复发率、远处转移率、患者生存率、不良反应发生率之间差异无统计学意义^[26-27]。在 III 期临床研究中,阿贝西利最早在放疗结束后 14 d 使用^[18];依西美坦、氟维司群是在广泛放疗($\geq 30\%$ 的脊髓或整个骨盆/脊柱接受放疗)结束后 4 周使用,如接受过含铈等的其他放射治疗则至少间隔 3 个月后再进行内分泌治疗^[19]。

临床问题 8: 内分泌治疗相关药物与手术联合

使用的时机

推荐意见:ER 和/或 PR 阳性的浸润性乳腺癌患者皆应在术后接受辅助内分泌治疗(证据级别:A;强推荐),常间隔 1 个月(证据级别:C;弱推荐)。

在阿那曲唑的 III 期临床试验中,内分泌治疗与手术的时间间隔为 8 周以内^[20]。在 TEXT 研究和 SOFT 研究中,他莫昔芬或依西美坦与 OFS 联合治疗方案均在手术后 12 周内进行^[28]。

临床问题 9: 内分泌治疗药物联合使用的时机

推荐意见:口服内分泌药在给予有效的 OFS 后开始应用(证据级别:B;弱推荐)。

根据 III 期临床试验设计,给予 OFS 6~8 周后开始口服内分泌相关治疗药^[28]。

六、药品不良反应监护

内分泌治疗常见类围绝经期综合征、骨质疏松、血脂异常等不良反应^[29-30];而靶向治疗药如 mTOR 抑制剂、HDAC 抑制剂、CDK4/6 抑制剂则常见骨髓抑制、腹泻、乏力等不良反应,严重影响患者的生活质量和服药依从性。所以,根据不同药物的不良反应特点,有效的剂量调整及药学监护能更好地提高患者的依从性和治疗效果。本章节出现的不良反应分级参考美国卫生及公共服务部《常见不良事件评价标准》5.0 版。

(一)、类围绝经期不良反应的药学监护

1. 类围绝经期的临床特点:此类不良反应的发生主要与药物的抗雌激素作用相关,大多轻微可耐受,不需特殊处理。症状主要包括潮热、多汗、阴道干燥、失眠、抑郁、胃肠功能紊乱、痤疮、性欲减退及体重增加等,产生的原因是体内雌激素水平的下降减弱了对控制体温、睡眠、情绪和激素释放节律的中枢神经区域 ER 的刺激^[31]。

潮热为类围绝经期症状最常见的临床表现。超过 50% 的女性患者应用他莫昔芬时会出现潮热,其中 16% 的女性需通过治疗缓解症状^[32]。ATAC 临床试验显示,阿那曲唑的潮热发生率(34.3%)低于他莫昔芬(38.7%),但二者致情绪失衡率差异无统计学意义(分别为 15.5% 和 15.2%)^[33]。AI 类药物之间对比,甾体类依西美坦的潮热发生率低于阿那曲唑和来曲唑^[34]。

他莫昔芬与托瑞米芬导致阴道出血及阴道分泌物的发生率高于 AI 类药物。其中,他莫昔芬引起阴道出血、阴道分泌物增多的发生率分别为 4% 和 15%,托瑞米芬的发生率分别为 2% 和 13%^[35]。而依西美坦治疗中导致阴道干燥及睡眠困难的症状较

多^[36]。LHRH 类似物与 AI 联用常见阴道干燥,与 SERM 和 SERD 联用常见潮热和盗汗,但两组 ≥ 3 级不良事件的发生率相似(分别为 32% 和 31%)^[37]。

2. 类围绝经期不良反应的处置建议:大部分轻微且可耐受的症状无需特殊处理。必要时,可予选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂、选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素双重再摄取抑制剂以降低患者出现的潮热、多汗、抑郁等症状的风险和严重程度(证据级别:A;强推荐);阴道干燥的患者可以使用润滑剂和保湿剂改善症状(证据级别:A;强推荐);LHRH 类似物产生的类围绝经期症状一般轻微可耐受。

(二) QT 间期延长的药学监护

1. QT 间期延长的临床特点:托瑞米芬与他莫昔芬发生 QT 间期延长的比例高于 AI^[38]。托瑞米芬 QTc 间期延长的风险呈剂量相关,女性或老年患者更敏感。CDK4/6 抑制剂相关的 QT 间期延长的发生率为 1.0%~8.5%,其中,瑞波西利的发生率最高, ≥ 3 级 QT 间期延长发生率为 1.0%~3.1%^[39],严重者会出现尖端扭转型室性心动过速,引起心室颤动和猝死,曾接受蒽环类化疗药物治疗的晚期乳腺癌患者更容易导致心律失常。西达本胺可致 QTc 间期延长、心包积液等心脏不良反应,在联合依西美坦治疗的一项 III 期临床研究中有 7.8% 的患者观察到 QTc 间期延长,均为 1~2 级^[40]。

2. QT 间期延长的处置建议:治疗期间加强心电图监测,避免与其他延长 QT 间期的药物联用;出现心律失常的症状或体征应立即停药,对患者进行心电图监测,必要时对症处理。若 QTc 间期 > 500 ms,不能继续使用托瑞米芬(证据级别:A;强推荐)。具体监护方案可参考 CDK4/6 抑制剂:在用药第 1 个周期的第 1 天和第 15 天以及后续治疗周期的第 1 天评估心脏功能,监测心电图及钾、钙、磷、镁等血清电解质(证据级别:A;强推荐)。西达本胺发生 3 级 QTc 间期延长时,应暂停用药并对症治疗,缓解至 ≤ 1 级时可再次用药且剂量降低至 20 mg/次,若 3 级复发或出现 4 级 QTc 间期延长,应停止治疗(证据级别:A;强推荐)。

(三) 骨骼肌和结缔组织不良反应的药学监护

1. 骨骼肌和结缔组织不良反应临床特点:AI 类药物治疗期间常见骨质疏松、骨折或晨僵、手部及腕部疼痛等肌肉关节疼痛。早期乳腺癌试验协作组报道,乳腺癌患者服用 AI 致骨折的发生风险(6.4%)高于他莫昔芬(5.1%)^[41]。研究显示,AI 组的骨质疏松发生率、骨折患病率均高于非 AI 组,分别为

8.7% 和 7.1%、13.5% 和 10.3%^[42]。ATAC 临床试验显示,阿那曲唑组肌肉骨代谢失衡发生率(28%)高于他莫昔芬组(22%)^[33]。依西美坦组患者比他莫昔芬组更容易出现骨骼肌肉疼痛^[36]。LHRH 类似物首次用药初期会一过性地促进睾酮的分泌,导致骨及肌肉疼痛加剧^[43],使治疗期间骨丢失、骨质疏松及骨折的风险增加。

此类不良反应的发生可能与内分泌治疗期间引起雌激素缺乏引起骨代谢失衡和疼痛敏感相关。患者存在高龄、骨质疏松家族史、既往接受过化疗、卵巢切除联合内分泌治疗等高风险因素时,骨丢失和骨质疏松症的发生率增加^[44]。

2. 骨骼肌和结缔组织不良反应处置建议:建议患者每年行骨密度的监测,常规补充钙剂和维生素 D 及适当体育锻炼(证据级别:A;强推荐)。对于肥胖的患者,减重是减轻和避免关节痛加重的有效防治措施。建议提高患者肌肉疼痛的监测频率,每 3~6 个月随访(证据级别:A;强推荐)。必要时,可使用双膦酸盐或地舒单抗等进行骨质疏松及骨折的防治;选择非甾体抗炎药进行短期控制肌肉、骨骼疼痛症状;度洛西汀也能改善 AI 类药物导致的关节疼痛(证据级别:A;强推荐)。

(四) 血栓性疾病不良反应的药学监护

1. 血栓性疾病不良反应的临床特点:对乳腺癌患者进行 10 年随访,结果显示,他莫昔芬有导致深静脉血栓形成的风险^[45]。服用他莫昔芬的患者在治疗前 3 个月,静脉血栓栓塞的发生风险增加了 5.5 倍且 3 个月后风险持续升高^[46]。一篇安全性 Meta 分析结果显示,托瑞米芬常规剂量组的患者血栓事件发生率显著低于他莫昔芬组^[47]。然而,另一项 Meta 分析结果显示,托瑞米芬(52/1 864)与他莫昔芬(74/1 845)所致的血栓性疾病发生率差异无统计学意义($P=0.799$),血栓栓塞事件包括深静脉血栓形成、脑血管意外和肺栓塞^[48]。LHRH 类似物与 SERM 或 SERD 联用有血栓形成风险^[37]。

VTE 为 CDK4/6 抑制剂较为严重的不良反应,导致并发症及死亡风险显著升高。阿贝西利的 VTE 发生率最高,为 5.3%^[49]。在一项早期乳腺癌临床研究中,阿贝西利的 VTE 发生率为 2.3%,肺栓塞发生率为 0.9%;瑞波西利的 VTE 发生率为 2%, ≥ 3 级发生率为 1%^[50]。

甲地孕酮因有促进凝血的作用,也可引起血栓栓塞反应。服药时间长、有凝血倾向的患者需谨慎使用。

2. 血栓性疾病不良反应的处置建议:需特别关注和预防 VTE 的发生,警惕患者出现栓塞的症状和体征,对于血液高凝状态明显或血栓栓塞疾病高风险的患者,应在服用前充分评估,必要时可预防应用抗凝药物。若患者存在抗凝药物禁忌,可采用机械预防,如应用间歇充气压迫装置、足底静脉泵以及分级加压弹力袜等。VTE 的基础治疗为抗凝治疗,治疗药物包括普通肝素、低分子肝素、华法林以及 Xa 因子抑制剂如利伐沙班等;血栓栓塞的治疗疗程至少 3 个月或贯穿整个治疗期间;深静脉血栓的患者抗凝治疗维持 3~6 个月,合并肺栓塞的治疗时间需 6~12 个月以上^[51]。抗凝治疗期间,定期监测血红蛋白、血细胞比容和血小板计数等指标(证据级别:A;强推荐)。

(五)代谢相关不良反应的药学监护

1. 代谢相关不良反应的临床特点:长期应用 AI 药物增加血脂代谢紊乱的风险。BIG 1-98 研究显示,来曲唑组的高胆固醇血症的发病率(43.6%)高于他莫昔芬组(19.2%),但多数情况下(>80%)是轻微的,不需要治疗^[52]。有研究显示,阿那曲唑致高胆固醇的发生率为 9%,同样高于他莫昔芬组(3.5%)^[53]。一项前瞻性队列研究中,研究者对比非甾体类 AI,依西美坦能够降低 36% 的血脂事件发生风险^[54]。

依维莫司代谢相关不良反应包括高血糖、高胆固醇血症及高甘油三酯血症,在初期多没有症状。因此,患者需要定期监测血常规及进行生化检查。西达本胺的代谢相关不良反应主要包括血钾降低、血钙降低等,多为 1~2 级。

2. 代谢相关不良反应的处置建议:建议患者用药期间加强生化、电解质等相关代谢指标监测。对胆固醇和甘油三酯增高等血脂异常的患者,建议更改生活方式,调整饮食结构,保持理想体重或减重,每周至少 150 min 中等强度的有氧锻炼。若患者胆固醇不达标,建议服用 HMG-CoA 还原酶抑制剂,包括阿托伐他汀、瑞舒伐他汀等药物。若患者甘油三酯不达标,可服用非诺贝特、 ω -3 脂肪酸等治疗(证据级别:A;强推荐)。

应用 AI 期间,需定期监测血脂水平。若出现血脂异常,建议服用他汀类药物,或考虑甾体类 AI 药物替代非甾体类 AI(证据级别:A;强推荐)。

依维莫司致血糖升高,可首选生活方式干预和二甲双胍一线降糖治疗,若仍不达标,行标准降糖方案治疗(证据级别:A;强推荐)。

(六)血液不良反应的药学监护

1. 血液不良反应的临床特点:西达本胺的血液学不良反应最常见,包括血小板减少症、白细胞减少症、中性粒细胞减少症、血红蛋白降低等,常在首次用药 6 周内发生^[55]。血液学不良反应可能与西达本胺对骨髓造血干细胞或祖细胞的抑制作用相关^[56]。

CDK4/6 抑制剂导致的血液学不良反应包括中性粒细胞减少症、白细胞减少症、贫血、血小板减少症以及淋巴细胞减少症。其中,中性粒细胞减少最为常见,又以哌柏西利和瑞波西利发生率最高,3~4 级中性粒细胞减少的比例高达 60%~66%^[57-59]。PALOMA-2 研究显示,亚裔患者中性粒细胞减少的发生率最高^[60]。Monarch-plus 研究显示,中国患者服用阿贝西利后中性粒细胞减少的发生率高于其他国家^[61]。中性粒细胞减少大多发生在用药后的第 1 个周期,3 级以上中性粒细胞减少的中位持续时间为 3~16 d^[62]。尽管中性粒细胞减少的发生率较高,但较少引起中性粒细胞减少伴发热。与化疗引起的骨髓抑制不同,CDK4/6 抑制剂通过阻滞细胞周期抑制增殖而发挥作用,中性粒细胞减少是可逆的,停药后可恢复^[63]。

2. 血液不良反应的处置建议:接受西达本胺治疗的患者需满足中性粒细胞绝对计数(absolute neutrophil count, ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$,血小板计数(platelet count, PLT) $\geq 75 \times 10^9/L$,血红蛋白 ≥ 9.0 g/dl。因肿瘤细胞浸润骨髓引起的血常规异常,谨慎使用西达本胺^[64](证据级别:C;弱推荐)。用药期间建议每周 1 次定期监测血常规(证据级别:A;强推荐)。

建议接受 CDK4/6 抑制剂治疗患者 ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$ 且 PLT $\geq 50 \times 10^9/L$ 。患者在接受治疗前、每个治疗周期开始时、前 2 个治疗周期的第 15 天以及有临床指征时均应监测全血细胞计数。多重化疗后骨髓抑制的患者或老年患者,建议每周监测全血细胞计数。对于 3 级伴发热或 4 级中性粒细胞计数减少的患者,考虑选用粒细胞集落刺激因子治疗(证据级别:A;强推荐)。

(七)肺炎和感染的药学监护

1. 肺炎和感染的临床特点:非感染性肺炎是依维莫司特有的不良反应,与药物介导的迟发型超敏反应有关,通常发生在用药的 2~6 个月^[65]。非感染性肺炎大多轻微,常为 1~2 级,中位发生时间为 108 d^[66]。L2101 研究显示,依维莫司致感染的发生率为 43.8%, ≥ 3 级发生率为 4.7%^[67]。常见的感染

事件包括鼻窦炎、上呼吸道感染及流感,临床表现为发热,实验室检查可见白细胞计数增多。依维莫司引起的感染与免疫抑制作用相关。

CDK4/6 抑制剂治疗所引起的间质性肺病/肺炎的发生率极低,哌柏西利、瑞波西利及阿贝西利的发生率分别为 1.0%、1.1% 及 3.3%, ≥ 3 级间质性肺病/肺炎发生率分别为 0.1%、0.3% 和 0.6%^[68]。间质性肺病/肺炎有致死风险,其中瑞波西利及阿贝西利引起的死亡率分别为 0.1% 和 0.4%^[68]。

2. 肺炎和感染的处置建议:密切监测患者发热、咳嗽及肺部症状,明确感染可给予抗菌药物治疗(证据级别:A;强推荐)。对于有新发的或病情恶化的呼吸道症状(低氧、咳嗽、呼吸困难)且怀疑已发展为肺炎的患者,应立刻中断用药并对患者进行评估^[69]。推荐呼吸专科医师会诊,排除感染性肺炎后,给予糖皮质激素治疗(证据级别:A;强推荐)。CDK4/6 抑制剂使用期间发生重度间质性肺病/肺炎患者应永久停用。

(八) 胃肠道系统不良反应的药学监护

1. 胃肠道系统不良反应的临床特点:CDK4/6 抑制剂均可导致腹泻。其中,阿贝西利致腹泻的发生率为 78.8%~90.9%,3 级发生率为 9%^[70],远高于其他 CDK4/6 抑制剂。阿贝西利首次发生腹泻的中位时间为 6~8 d,3 级腹泻的中位持续时间为 5~8 d^[61]。动物研究显示,服用阿贝西利对肠上皮细胞形态有影响,出现微绒毛严重丧失及肠上皮细胞空泡变性的现象^[71]。因严重的腹泻会导致电解质紊乱,所以对于胃肠功能欠佳的患者,建议选择其他 CDK4/6 抑制剂。CDK4/6 抑制剂还会引起恶心、呕吐、口腔黏膜炎等其他胃肠道反应,不良反应大多为 1~2 级,3 级及以上发生率较低(<2%)。

西达本胺的胃肠道反应包括腹泻、恶心、呕吐和食欲下降等,多为 1~2 级。

依维莫司最常见的胃肠道不良反应是口腔黏膜炎,表现为口腔、唇黏膜或舌黏膜出现炎症或溃疡,伴疼痛及吞咽困难,严重者可影响患者心理及生活质量。

2. 胃肠道系统不良反应的处置建议:轻、中度的单纯性腹泻患者应增加液体摄入量,注意清淡饮食,少食多餐,食用软质易消化的食物,避免刺激性食物。患者在首次出现稀便时即开始抗腹泻治疗,推荐洛哌丁胺作为标准治疗。通过服用止泻药物及调整药物剂量可有效控制病情(证据级别:A;强推荐)。其他胃肠道症状(如恶心、呕吐等),1 级或

2 级无需剂量调整;3 级及以上暂停用药,恢复至 ≤ 2 级,以同样剂量或下调 1 个剂量重新开始治疗(西达本胺剂量降低至 20 mg/次;证据级别:A;强推荐)。

口腔黏膜炎可采用口腔局部止痛治疗,药物包括苯佐卡因、氨苯丁酯、盐酸丁卡因、薄荷脑、苯酚等,或合用局部皮质类固醇,如曲安西龙口腔贴剂(证据级别:A;强推荐)。SWISH 临床研究表明,地塞米松液体漱口可有效预防 2 级以上的口腔炎^[72](证据级别:B;强推荐)。

(九) 肝不良反应的药学监护

1. 肝不良反应的临床特点:CDK4/6 抑制剂导致的肝不良反应大多数为无症状的转氨酶升高,主要发生在接受瑞波西利和阿贝西利治疗的患者中。其中,瑞波西利发生 ≥ 3 级转氨酶升高的发生率 $> 10\%$,中位时间为 85 d,缓解至 ≤ 2 级的中位时间为 22 d^[62]。阿贝西利发生 ≥ 3 级转氨酶升高的发生率 3.8%~6.4%,中位时间为 57~185 d,缓解至 ≤ 2 级的时间为 13~15 d^[62]。

西达本胺肝不良反应主要表现为 ALT、AST 和 γ 谷氨酰转肽酶升高, ≥ 3 级不良反应发生率为 1.2%~2.4%^[55]。

2. 肝不良反应的处置建议:建议患者用药期间加强肝功能检测(liver function test, LFT),建立 LFT 基线。患者发生肝功能异常,可参考药物性肝损伤治疗原则给予保肝治疗(证据级别:A;强推荐)。服用瑞波西利及阿贝西利应时,建议前 2 个周期内每 2 周进行 1 次 LFT 监测,随后 4 个周期内在每个治疗周期开始时监测 LFT,之后根据临床指征进行 LFT 监测。如果发生 ≥ 2 级不良反应,建议增加监测频率。当西达本胺发生 3 级肝不良反应时,应暂停用药并对症治疗,缓解至 ≤ 1 级时可再次用药,剂量降低至 20 mg/次。若 3 级复发或出现 4 级肝不良反应,应停止治疗(证据级别:A;强推荐)。

(十) 其他不良反应的药学监护

1. 子宫内膜病变的药学监护:他莫昔芬联合依西美坦序贯治疗中子宫内膜异常的发生率(4%)高于依西美坦单药治疗(<1%)^[73]。一项大规模随机研究结果表明,他莫昔芬致子宫内膜癌的发生风险增加 2.53 倍且该风险与服用时间呈正相关^[74]。他莫昔芬可引起子宫内膜增生、子宫内膜息肉、子宫内膜出血、子宫内膜癌等不良反应,与其能直接刺激子宫内膜 ER 相关。

建议患者每年行子宫内膜检测。若出现子宫内

膜增厚,应每 3~6 个月进行检测。子宫内膜增厚的患者,可短期使用地屈孕酮或黄体酮等孕激素治疗。若治疗未见好转,建议宫腔镜内膜活检,排除子宫内膜病变(证据级别:A;强推荐)。

2. 注射部位反应的药学监护:氟维司群的注射部位反应包括注射部位神经损伤、注射部位坏死、注射部位溃疡、坐骨神经损伤、注射部位感觉减退、注射部位血肿等。一项 III 期临床试验显示,氟维司群出现轻度注射部位反应的发生率分别为 4.6%(北美组)和 1.1%(国际组)^[75]。国外学者曾报道 1 例 85 岁乳腺癌伴骨转移的女性患者右臀部注射部位出现坏死病变^[76]。2020 年,日本发布氟维司群注射液注射部位坏死和溃疡的风险警示。

对于轻度注射部位反应,一般无需中止用药,可采用局部冷敷法,期间不可抓挠,避免皮肤感染。若物理治疗未见明显改善,可外用/局部使用皮质类固醇或口服抗组胺药缓解(证据级别:A;强推荐)。

3. 体重增加的药学监护:体重增加是孕激素类药物最常见的不良反应,但对晚期恶病质及体重下降的肿瘤患者是有益的^[77]。甲地孕酮致体重增加的发生率为 81%~88%^[78];甲羟孕酮除体重增加外,还有失眠、头痛、头晕、颤抖、呕吐、便秘、恶心、多汗,水肿等,但大多轻微,停药后可改善^[79]。

此类药物的重点不良反应是体重增加、食欲增加,对恶性肿瘤具有良好的支持治疗作用,无需特殊处理(证据级别:A;强推荐)。

七、患者用药教育

乳腺癌内分泌治疗虽较于其他治疗手段更加

方便、安全,但因其常用药物的作用机制、剂型及长期用药等特点也可引起一系列特有的与内分泌失调相关的不良反应,且多发生在患者居家用药过程中。因此,有必要对患者进行用药教育及院外长期用药管理等药学服务。用药教育侧重于对患者进行药品信息告知、用药注意及常见不良反应管理等方面,内容主要包括药品名称、用药方式、用药频次与剂量、用药疗程、常见不良反应、不良反应的程度判断及一般处理建议、需重点提示的可产生相互作用的药/食物、联合用药重点注意事项、需定期监测的相关指标等。院外长期用药管理更侧重于患者实际用药情况的跟踪与管理,主要包括药品保存方式、漏服建议、饮食禁忌、患者用药依从性、定期指标监测与复查建议等。

关于药品名称、用药方式、用药频次、漏服建议与剂量等药品基础信息,前文已有详细介绍。关于常见不良反应的管理建议参考说明书中十分常见的($\geq 1/10$)不良反应和黑框警告的严重不良反应作为重点告知患者;对于方便识别轻重程度和轻症时可居家处理的患者,应详细进行不良反应教育,告知患者必要时需定时进行相关指标监测,药师应制定随访计划;对发生严重不良反应患者,应告知及时就医处理;对于用药依从性差的患者,应加强用药教育及随访频次。本文所涉及的药物大部分无日常饮食禁忌,仅托瑞米芬、阿贝西利、哌柏西利说明书中明确提示“避免与葡萄柚和葡萄柚汁同服”,须告知患者避免同用。以上详见表 11 和表 12。其他相关信息请见表 13、14。

表 11 乳腺癌患者首次使用内分泌治疗药物需重点告知的不良反应类别

药物类型	常见相似不良反应	药品及其他不良反应
SERM	潮热,多汗,疲乏	他莫昔芬:恶心,皮疹,阴道出血、分泌物增加 托瑞米芬:-
SERD	潮热,多汗,疲乏	氟维司群:恶心,肝药酶升高,注射部位反应
AI	潮热,多汗,疲乏,骨痛,关节痛,恶心;严重的不良反应有心肌缺血	来曲唑:高胆固醇血症 阿那曲唑:头痛,外周水肿,淋巴水肿,呕吐,失眠,抑郁,皮疹,高血压,骨质疏松,关节炎,胆固醇升高 依西美坦:头痛,失眠,抑郁,腹痛,肝功异常
LHRH 类似物	潮热,多汗,痤疮	亮丙瑞林:头痛,失眠,眩晕,皮疹,瘙痒,皮肤干燥,骨痛、关节痛,肝药酶升高,红细胞增多,贫血,白细胞减少,血小板减少,部分凝血活酶时间延长,心悸,血压升高,尿频,子宫出血,阴道干燥 戈舍瑞林:头痛,外阴阴道干燥,乳房增大,注射位置有轻度淤血,血压异常 曲普瑞林:皮脂溢,乏力,头痛,高血压及生殖系统不适
孕激素类	食欲、体重增加	甲地孕酮:- 甲羟孕酮:-
mTOR 抑制剂	皮疹,乏力,发热,恶心,食欲下降	依维莫司:味觉障碍,口腔炎,腹泻,头痛,瘙痒,虚弱,周围水肿,感染,贫血,体重下降,高血糖,高胆固醇血症,非感染性肺炎,鼻衄,咳嗽

续表 11:

药物类型	常见相似不良反应	药品及其他不良反应
HDAC 抑制剂	皮疹,乏力,发热,恶心,食欲下降	西达本胺:呕吐,腹泻,低钾,低钠,血小板减少
CDK4/6 抑制剂	口腔黏膜炎,瘙痒,皮疹,恶心,疲乏,发热,中性粒细胞减少、血小板减少等血液系统不良反应,味觉障碍	达尔西利:骨骼肌肉疼痛,肌酐升高,血肌酐升高 阿贝西利:腹泻、呕吐,头痛,食欲下降,脱发,转氨酶升高,感染,间质性肺炎 哌柏西利:呕吐,食欲下降,皮肤干燥,脱发,转氨酶升高,感染 瑞波西利:外周水肿,腹泻、呕吐、便秘、消化不良、腹痛,头痛、头晕,脱发,感染,转氨酶升高,血红蛋白降低,肌酐升高,QT 间期延长

注: SERM:选择性雌激素受体调节剂; SERD:选择性雌激素受体下调剂; AI:芳香化酶抑制剂; LHRH:促黄体生成素释放激素; -为无数据

表 12 乳腺癌内分泌治疗药物重点不良反应监测方法

不良反应	轻重程度判断	居家处理建议	持续监测方法
潮热、多汗、失眠等类围绝经期综合征	根据潮热出现频次、时长,或是失眠、多汗等严重程度综合判断	主要是自我健康管理:保持愉悦的情绪,健康生活习惯及适当体育锻炼;必要时就医处理(《更年期妇女健康管理专家共识(基层版)》)	建议日常自我体征监护
肌痛、骨痛、关节痛、骨折、骨质疏松等骨丢失症状	1级:轻度僵硬,疼痛;2级:中度僵硬,疼痛,影响使用工具;3~4级:重度僵硬,疼痛,影响自理活动	1级可暂时使用非甾体类抗炎药治疗(例如布洛芬等);2级及以上需就医处理 骨丢失的居家预防建议:适当体育锻炼、均衡饮食营养、防止跌倒、足量的日照、戒烟限酒;常规补充钙剂、维生素 D 等;严重或必要时就医治疗(《骨科急性骨丢失防治专家共识》)	(1)自我评估疼痛位置、僵硬程度及疼痛程度;(2)定期检查骨密度、骨生化标志物;(3)常规建议应:AI 治疗的绝经后乳腺癌患者的复查建议:未用骨质疏松药物时,建议为 6 个月 1 次,最长不超过 1 年;使用抗骨质疏松药物后,建议高危患者每 6 个月 1 次,中危患者每 6 个月~1 年 1 次,低危患者每年 1 次
血液学不良反应	常表现为中性粒细胞减少症、白细胞计数减低、血小板减少症、贫血等,具体分级参考不良反应表现	一般 ≥ 1 级需要及时就医处理	用药最初 1 个月,每周监测 1 次血常规,稳定后可每 2~4 周监测 1 次
肝损伤	表现为 ALT 和或 AST 升高,伴或不伴有胆红素升高,此外,还可伴有发热、疲乏、食欲下降、皮肤黄染等;具体分级参考上文不良反应表现	1 级可以每周监测 1 次肝功能,无需采取其他措施;2 级及以上则需就医	生化检查中的肝功能相关指标,包括 ALT、AST、ALP、TBIL、DBIL 等;一般最初用药 1 个月内每周监测 1 次肝功能,稳定后可每 2~4 周监测 1 次肝功能
口腔黏膜炎	1 级:疼痛 \pm 红斑;2 级:红斑、溃疡、能进食固体;3 级:溃疡,只能进食流质;4 级:无法进食(WHO 标准)	预防:教育患者增强口腔卫生与护理意识。建议日常口腔黏膜检查;保持口腔湿润,方法包括多饮水及使用人工唾液等;每餐后和睡前用软毛牙刷、温和的含氟牙膏(放疗患者使用无氟牙膏)刷牙;晨起和每次刷牙后,用不含酒精的漱口水含漱,漱口后 30 min 后再进食;加强义齿清洁管理 处理:一旦发生口腔损伤,应教育和支持患者持续进行口腔护理; ≥ 3 级的患者应加强对口腔的监测,并及时就医,行有效的控制口腔疼痛,覆盖溃疡面等治疗(《抗肿瘤治疗引起急性口腔黏膜炎的预防和防治专家共识》)	定期进行口腔评估和护理
恶心	1 级:食欲降低,进食习惯未改变;2 级:经口摄食量减少,但体重未明显降低,脱水或营养不良;3 级:经口摄取热量或液体不足,需要管饲、全肠外营养或住院治疗	1 级可观察,不处理;2 级及以上需要就医处理	进食习惯、经口摄食量和体重改变情况
呕吐	1 级:24 h 内发作 1~2 次(间隔 5 min);2 级:24 h 内发作 3~5 次(间隔 5 min);3 级:24 h 内发作 ≥ 6 次(间隔 5 min),需要管饲、全肠外营养或住院治疗	1 级可观察,也可口服甲氧氯普胺片;2 级及以上需要就医处理(《中国肿瘤药物治疗相关恶心呕吐防治专家共识(2022 年版)》)	每日呕吐发作的次数

续表 12:

不良反应	轻重程度判断	居家处理建议	持续监测方法
腹泻	主要表现为大便次数和形态的变化,1 级:大便次数每日增加<4 次,或造瘘口排出物轻度增加;2 级:大便次数每日增加 4~6 次,或造瘘口排出物中度增加;3 级:大便次数每日增加≥7 次,或造瘘口排出物重度增加,影响自理活动	1 级可自行处理,如口服补液、使用洛哌丁胺等止泻药物对症处理,避免高纤维/或乳糖饮食;2 级及以上应就医(2018 年欧洲肿瘤内科学会临床实践指南《癌症患者腹泻》)	血常规、肝肾功、电解质、粪便检查
便秘	1 级:偶然或间断性出现大便排出困难;2 级:持续性大便排出困难,影响使用工具;3 级:需要手工疏通的顽固性便秘,影响日常自理活动	1 级可偶尔使用粪便软化剂和轻泻药(如番泻叶、乳果糖口服液等),调整饮食习惯(多吃高纤维食物)或使用灌肠剂(如甘油灌肠剂);2 级及以上需就医(2018 年欧洲肿瘤内科学会《晚期癌症患者便秘诊断、评估和管理》)	大便排出困难的持续时间和是否影响日常活动
瘙痒及其他皮肤不良反应	1 级:轻微或局限;2 级:强烈或广泛,间歇性,抓挠致皮肤受损(如水肿、丘疹、脱屑、苔癣化、渗出或结痂),日常使用工具受限;3 级:强烈或广泛,持续性,日常生活自理明显受限或影响睡眠	预防:(1)避免过度清洁:洗澡水温不可过高,避免使用含有乙醇和皂基的清洁剂,建议使用沐浴乳或沐浴油。每日沐浴后于全身涂抹润肤霜(如尿素软膏、白凡士林或其他富含神经酰胺和透明质酸等有屏障修复功能的润肤霜),尤其是四肢伸侧、腰腹和手足等容易干燥和瘙痒的部位;(2)做好物理及化学防晒以预防皮疹的出现和加重。建议防晒措施:外出时注意物理遮挡,如遮阳伞、遮阳帽和墨镜等,尽量避免在正午时段(上午 10:00~下午 15:00)长时间的户外活动;建议出门前 30 min 涂抹防晒系数 SPF≥30 和 PA≥++(分别预防 UVB 和 UVA)的广谱防晒霜;(3)对于既往有皮肤病或发生过中重度皮肤不良反应的高风险患者,应建议加强自我防护,一旦出现不适及时就医诊断治疗 处理建议:1 级可暂时自行处理,口服抗组胺药(如西替利嗪片)+外用中效糖皮质激素(如糠酸莫米松软膏);2 级及以上需要就医处理(《抗 EGFR 单抗治疗相关皮肤不良反应临床处理专家共识》)	日常进行皮肤状态自我监护;自我评估不适情况是否影响正常生活
血脂、血栓	具体情况需根据临床症状及生化、检查指标综合判断,具体参考上文不良反应表现	(1)戒除吸烟、饮酒等不良生活习惯,调整饮食结构,增加水果、蔬菜摄入,选择全谷物或高纤维食物,限制饱和脂肪酸、反式不饱和脂肪酸、胆固醇、酒精和糖的摄入;(2)适当体育锻炼,保持理想体重(如体质指数维持在 20~24 kg/m ² ,腰围<80 cm),避免过度肥胖;(3)身体一旦出现不适情况及时就医处理(《中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)》)	严格遵医嘱行定期血常规、血生化及超声等检查;常规为每 6 个月 1 次,可根据临床情况适当调整检测频率
高血压	1 级:(120~139)/(80~89) mmHg; 2 级:(140~159)/(90~99) mmHg; 3 级:≥160/100 mmHg; 4 级:恶性高血压、短暂或永久性神经功能缺损、高血压危象	一般来说,≥2 级高血压则需要就医,由医师开具降压药物或其他处理	用药之前测基线血压,用药期间需每日监测 2 次血压,一般血压需控制在 140/90 mmHg,针对既往有高血压病史的患者以及高危患者,需按照相关要求严格控制血压
其他(子宫内膜增厚、生殖系统病症等)	根据不适程度及病症表现情况判断	此类情况一旦出现建议及时就医行针对性处理	建议日常自我体征监护,常规行妇科检查,一般建议 12 个月行 1 次妇科检查

注: AI:芳香化酶抑制剂; ALT:谷氨酸氨基转移酶; AST:天门冬氨酸氨基转移酶; ALP:碱性磷酸酶; TBIL:血清总胆红素; DBIL:直接胆红素; SPF:防晒系数; UVB:紫外线; UVA:长波紫外线

表 13 影响 QT 间期的药物

药物类型	药品名称	引起 QT 间期延长方式
抗心律失常药	胺碘酮、丙吡胺、决奈达隆、奎尼丁、伊布利特、尼非卡兰、普鲁卡因胺、索他洛尔	已明确可发生 QT 间期延长或 Tdp
抗微生物药	阿奇霉素、红霉素、克拉霉素、罗红霉素、环丙沙星、莫西沙星、左氧氟沙星、氟康唑、氯喹、羟氯喹	已明确可发生 QT 间期延长或 Tdp
	贝达喹啉、氯法齐明、吉米沙星、诺氟沙星、氧氟沙星、伯氨喹、复方蒿甲醚、洛匹那韦/利托那韦、利匹韦林	可发生 QT 间期延长,但是否引起 Tdp 不明确
	甲硝唑、两性霉素 B、伊曲康唑、泊沙康唑、伏立康唑、帕拉西林他唑巴坦、酮康唑、奎宁、金刚烷胺	条件性 QT 间期延长及 Tdp

续表 13:

药物类型	药品名称	引起 QT 间期延长方式
抗精神病药物	氯普噻吨、氟哌啶醇、氯丙嗪、氟哌利多、舒必利 氟哌噻吨、奋乃静、氯氮平、阿立哌唑、鲁拉西酮、帕里哌酮、左乙拉西坦 奥氮平、曲唑酮、多虑平、阿米替林、帕罗西汀、舍曲林、氟西汀、喹硫平、 齐拉西酮、加兰他敏、水合氯醛、氟伏沙明	已明确可发生 QT 间期延长或 Tdp 可发生 QT 间期延长,但是否引起 Tdp 不明确 条件性 QT 间期延长及 Tdp
抗肿瘤药	阿柔比星、三氧化二砷、奥沙利铂 苯达莫司汀、赛瑞替尼、克唑替尼、达拉非尼、达沙替尼、拉帕替尼、尼洛替尼、 奥希替尼、索拉非尼、舒尼替尼、曲氟尿苷替匹嘧啶、维莫非尼、硼替佐米、卡 培他滨、表阿霉素、氟尿嘧啶、他莫昔芬、托瑞米芬、地加瑞克、亮丙瑞林	已明确可发生 QT 间期延长或 Tdp 可发生 QT 间期延长,但是否引起 Tdp 不明确
抗抑郁药	文拉法辛、米色安林、米氮平、马普替林	可发生 QT 间期延长,但是否引起 Tdp 不明确
消化系统药物	西咪替丁、艾司奥美拉唑、法莫替丁、兰索拉唑、奥美拉唑、泮托拉唑、甲 氧氯普胺、洛哌丁胺、氨磺必利	条件性 QT 间期延长及 Tdp
利尿剂	呋塞米、氢氯噻嗪、吲达帕胺、托拉塞米	条件性 QT 间期延长及 Tdp
其他	西酞普兰、艾司西酞普兰、多潘立酮、昂丹司琼、多奈哌齐、可卡因、美沙 酮、西洛他唑、特利加压素、罂粟碱、丙泊酚、七氟烷、苜蓿地尔 丁丙诺啡、右美托咪定、米非司酮、缩宫素、他克莫司、替扎尼定、托特罗 定、曲马多、异丙嗪、阿夫唑嗪、洛非西定、氢可酮、多拉司琼、格拉司琼、 帕洛诺司琼、托烷司琼、尼卡地平、诺西那生钠、碳酸锂、米拉贝隆、拉西 地平、托莫西汀、阿扑吗啡、美金刚、伐地那非、帕瑞肽、芬戈莫德、卡贝缩 宫素、丁苯那嗪、西尼莫德 阿比特龙、普罗帕酮、伊伐布雷定、苯海拉明、羟嗪、安吖啶、乙哌立松、索 利那新	已明确可发生 QT 间期延长或 Tdp 可发生 QT 间期延长,但是否引起 Tdp 不明确 条件性 QT 间期延长及 Tdp

注: Tdp:尖端扭转型室性心动过速

表 14 影响乳腺癌内分泌治疗药物的代谢途径及药品

代谢途径	药品
CYP3A4 诱导剂	阿伐麦布、奥卡西平、苯巴比妥、苯妥英、苯妥英钠、波生坦、地塞米松、恩扎卢胺、卡马西平、利福布汀、利福喷汀、利福平、莫达非尼、萘夫西林、圣约翰草(贯叶连翘)、酰胺咪嗪、地塞米松、依非韦伦、依曲韦林
CYP1A2 诱导剂	孟鲁司特、奥美拉唑、莫雷西嗪等
CYP2C19 诱导剂	氨鲁米特
CYP3A4 强抑制剂	阿扎那韦、波普瑞韦、泊沙康唑、伏立康唑、红霉素、克拉霉素、利托那韦、洛匹那韦、咪拉地尔、那非那韦、奈法唑酮、奈非那韦、萘法唑酮、沙奎那韦、泰利霉素、特拉匹韦、酮康唑、伊曲康唑、茚地那韦
CYP3A4 中效抑制剂	阿瑞匹坦、安普那韦、胺碘酮、地尔硫卓、地瑞那韦、氟康唑、福沙那韦、环孢素、环丙沙星、决奈达隆、克唑替尼、膦沙那韦、维拉帕米、伊马替尼
CYP1A2 抑制剂	氟伏沙明、环丙沙星、依诺沙星
CYP2C9 抑制剂	氟康唑
UGT1A9 抑制剂	甲芬那酸、二氟尼柳、尼氟酸
P-gp 抑制剂	胺碘酮、红霉素、环孢霉素 A、奎尼丁、利托那韦、奈非那韦、沙奎那韦、他克莫司、酮康唑、维拉帕米、伊曲康唑
P-gp 诱导剂	利福平、卡马西平、苯妥英、苯巴比妥、贯叶连翘
BCRP 抑制剂	拉帕替尼
CYP1A2 底物	茶碱、替托尼定
CYP2C8 底物	吡格列酮、紫杉醇
CYP2C9 底物	华法林、苯妥英
CYP2C19 底物	华法林
CYP2D6 底物	疏利达嗪、右美沙芬
CYP3A 底物	HMG-CoA 还原酶抑制剂、阿芬太尼、阿司咪唑、苯二氮卓类、苜蓿地尔、芬太尼、钙通道拮抗剂、环孢霉素、环孢素、奎尼丁、麦角生物碱、麦角胺、麦角生物碱类、咪达唑仑、那格列奈、匹莫齐特、双氢吡啶、双氢麦角胺、他克莫司、特非那定、西罗莫司、西沙比利、依维莫司
UGT1A1 底物	伊立替康
UGT1A9 底物	伊立替康
PXR/P-gp 底物	非索非那定、地高辛、达比加群、阿利吉仑
P-gp 底物	地高辛、达比加群、秋水仙碱
BCRP 底物	瑞舒伐他汀、阿托伐他汀、甲氨蝶呤、氟伐他汀、柳氮磺胺吡啶
转运蛋白 OTC1 的底物	二甲双胍

指南指导专家 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)、张玉(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、童荣生(四川省人民医院)、缪丽燕(苏州大学附属医院)、姜玲(中国科技大学附属第一医院)、刘丽宏(中日友好医院)

编写专家(按姓氏汉语拼音字母排序) 白兆琴(甘肃省肿瘤医院药剂科)、蔡爽(中国医科大学附属第一医院药学部)、陈万一(重庆市肿瘤医院药学部)、陈孝(中山大学附属第一医院药学部)、戴媛媛(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)、董梅(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院药学部)、董占军(河北省人民医院药学部)、杜文力(河北医科大学第四医院药学部)、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)、方罗(中国科学院附属肿瘤医院药剂科)、封卫毅(西安交通大学第一附属医院药学部)、韩晟(北京大学药学院)、郝志英(山西省肿瘤医院药学部)、贺飞(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药剂科)、黄萍(浙江省人民医院药学部)、菅凌燕(中国医科大学附属盛京医院药学部)、金鹏飞(北京医院药学部)、劳海燕(广东省人民医院药学部)、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)、李玫(吉林省肿瘤医院药剂科)、李晓宇(复旦大学附属中山医院药学部)、李亦蕾(广州医科大学南方医院药学部)、林阳(首都医科大学附属安贞医院药剂科)、刘继勇(复旦大学附属肿瘤医院药剂科)、刘茂柏(福建医科大学附属协和医院药学部)、刘盟(新疆维吾尔自治区肿瘤医院药学部)、刘韬(中山大学肿瘤防治中心药学部)、刘玉国(山东第一医科大学附属肿瘤医院药学部)、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)、孟珺(中国医学科学院肿瘤医院深圳医院药学部)、宁华(北京大学肿瘤医院药剂科)、邱峰(重庆医科大学附属第一医院药学部)、沈承武(山东省立医院药剂科)、史琛(华中科技大学附属协和医院药学部)、宋燕青(吉林大学第一医院药学部)、孙言才(安徽省肿瘤医院药学部)、汤建华(河北北方学院附属第一医院药学部)、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)、魏继福(江苏省肿瘤医院药学部)、肖洪涛(四川省肿瘤医院药学部)、谢瑞祥(福建省肿瘤医院药学部)、杨雪(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)、张洁(天津市肿瘤医院药学部)、张文周(河南省肿瘤医院药学部)、赵芳(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护理部)、赵青威(浙江大学附属第一医院临床药学部)、赵荣生(北京大学第三医院药学部)、周本杰(中山大学附属第七医院药学部)

外审专家组(按姓氏汉语拼音字母排序) 曹俊岭(北京中医药大学附属东直门医院洛阳医院药学部)、胡欣(北京医院药学部)、黄红兵(中山大学肿瘤防治中心药学部)、刘丽娟(江西省肿瘤医院药学部)、吕迁洲(复旦大学附属中山医院药剂科)、孙路路(首都医科大学附属世纪坛医院药学部)、闫素英(首都医科大学宣武医院药学部)、张相林(中日友好医院药学部)、郑华林(中国国际科技促进会)

秘书组(按姓氏汉语拼音字母排序) 贺飞(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药剂科)、马颖林(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)、戚姝娅(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)、沈鑫(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)、张玉君(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)、周晓伟(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)、周昱(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)、朱志翔(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药剂科)

执笔人 戴媛媛、贺飞、戚姝娅、周昱、朱志翔、张玉君(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)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI:10.3322/caac.21660.
- [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(2021年版)[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(10): 954-1040. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.10.013. Breast Cancer Specialized Committee of the Chinese Anti-Cancer Association. Chinese anti-cancer society breast cancer diagnosis and treatment guidelines and standards (2021 edition)[J]. Chin Oncol, 2021, 31(10): 954-1040. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.10.013.
- [3] 甘佳伟, 梁桃云, 姜桐桐, 等. 乳腺癌内分泌治疗患者症状负担的研究进展[J]. 护士进修杂志, 2022, 37(22): 2059-2065. DOI:10.16821/j.cnki.hsjx.2022.22.009. Gan JW, Liang TY, Jiang TT, et al. Advances in symptom burden in patients treated with endocrine therapy for breast cancer[J]. J Nurs Train, 2022, 37(22): 2059-2065. DOI: 10.16821/j.cnki.hsjx.2022.22.009.
- [4] 李朋梅, 张明, 张相林. 依维莫司的药动学影响因素及治疗药物监测研究进展[J]. 中国药房, 2013, 24(46): 4383-4386. DOI:CNKI:SUN:ZGYA.0.2013-46-025. Li PM, Zhang M, Zhang XL. Advances in pharmacokinetic influences and therapeutic drug monitoring studies of everolimus [J]. China Pharmacy, 2013, 24(46): 4383-4386. DOI:CNKI: SUN:ZGYA.0.2013-46-025.
- [5] Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2014, 383(9922): 1041-1048. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62292-8.
- [6] Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women[J]. N Engl J Med, 2011, 364(25): 2381-2391. DOI:10.1056/NEJMoa1103507.
- [7] Kwon JS, Pansegrau G, Nourmoussavi M, et al. Costs and benefits of extended endocrine strategies for premenopausal breast cancer [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(8): 1015-1021. DOI: 10.6004/jnccn.2017.0136.
- [8] Butani D, Gupta N, Jyani G, et al. Cost-effectiveness of tamoxifen, aromatase inhibitor, and switch therapy (adjuvant endocrine therapy) for breast cancer in hormone receptor positive postmenopausal women in India[J]. Breast Cancer (Dove Med Press), 2021, 13: 625-640. DOI:10.2147/BCTT.S331831.
- [9] Ye M, Lu JS, Yang F, et al. Economic evaluation of letrozole for early breast cancer in a health resource-limited setting[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 9282646. DOI:10.1155/2018/9282646.
- [10] Althuwaihi MF, Fernandez-Garcia C, Hayes L, et al. Systematic review of economic evaluations of aromatase inhibitors in estrogen receptor-positive breast cancer: quality evaluation[J]. BMC

- Health Serv Res, 2023, 23(1):689. DOI:10.1186/s12913-023-09432-5.
- [11] Masurkar PP, Damgacioglu H, Deshmukh AA, et al. Cost effectiveness of CDK4/6 inhibitors in the first-line treatment of HR+/HER2- metastatic breast cancer in postmenopausal women in the USA[J]. *Pharmacoeconomics*, 2023, 41(6):709-718. DOI: 10.1007/s40273-023-01245-y.
- [12] Gupta N, Gupta D, Dixit J, et al. Cost effectiveness of ribociclib and palbociclib in the second-line treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer in postmenopausal Indian women[J]. *Appl Health Econ Health Policy*, 2022, 20(4):609-621. DOI:10.1007/s40258-022-00731-2.
- [13] Zhang BN, Long EF. Cost-effectiveness analysis of palbociclib or ribociclib in the treatment of advanced hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 175(3):775-779. DOI:10.1007/s10549-019-05190-3.
- [14] Zeng N, Han JQ, Liu ZJ, et al. CDK4/6 inhibitors in the first-line treatment of postmenopausal women with HR+/HER2-advanced or metastatic breast cancer: an updated network meta-analysis and cost-effectiveness analysis[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(13):3386. DOI:10.3390/cancers15133386.
- [15] 李玥琳, 邓梓禧, 汪颖姣, 等. 乳腺癌辅助内分泌治疗对肝功能影响的真实世界研究[J]. *中华外科杂志*, 2023, 61(2):107-113. DOI:10.3760/cma.j.cn112139-20220925-00405.
- Li YC, Deng ZX, Wang YJ, et al. A real-world study of the effects of endocrine therapy on liver function in breast cancer[J]. *Chin J Surg*, 2023, 61(2):107-113. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20220925-00405.
- [16] Fukudo M, Ishibashi K, Kitada M. Real-world pharmacokinetics and pharmacodynamics of everolimus in metastatic breast cancer[J]. *Invest New Drugs*, 2021, 39(6):1707-1715. DOI:10.1007/s10637-021-01131-4.
- [17] Osborne CK, Kitten L, Arteaga CL. Antagonism of chemotherapy-induced cytotoxicity for human breast cancer cells by antiestrogens[J]. *J Clin Oncol*, 1989, 7(6):710-717. DOI:10.1200/JCO.1989.7.6.710.
- [18] Dana-Farber Cancer Institute. monarchE; Protocol I3Y-MC-JPCF a randomized, open-label, phase 3 study of abemaciclib combined with standard adjuvant endocrine therapy versus standard adjuvant endocrine therapy alone in patients with high risk, node positive, early stage, hormone receptor positive, human epidermal receptor 2 negative, breast cancer [EB/OL]. [2023-08-28]. <https://www.dana-farber.org/clinical-trials2/detail/18-258/>.
- [19] Wang JY, Cai L, Song YQ, et al. Clinical efficacy of fulvestrant versus exemestane as first-line therapies for Chinese postmenopausal oestrogen-receptor positive /human epidermal growth factor receptor 2 -advanced breast cancer (FRIEND study) [J]. *Eur J Cancer*, 2023, 184:73-82. DOI:10.1016/j.ejca.2023.02.007.
- [20] The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial[J]. *The Lancet*, 2002, 359(9324):P2131-2139. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09088-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09088-8).
- [21] Bedognetti D, Sertoli MR, Pronzato P, et al. Concurrent vs sequential adjuvant chemotherapy and hormone therapy in breast cancer: a multicenter randomized phase III trial[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(20):1529-1539. DOI:10.1093/jnci/djr351.
- [22] Poggio F, Ceppi M, Lambertini M, et al. Concurrent versus sequential adjuvant chemo-endocrine therapy in hormone-receptor positive early stage breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Breast*, 2017, 33:104-108. DOI: 10.1016/j.breast.2017.03.011.
- [23] Li TF, Shan Z, Shi YW, et al. Sequential versus concurrent adjuvant chemo-endocrine therapy for HR+ early breast cancer: a systematic review and Bayesian network meta-analysis[J]. *Trans Breast Cancer Res*, 2022, 3:8. DOI:10.21037/tbcr-21-3.
- [24] Jacobs CF, Soesan M, Sonke GS. Concurrent chemo-endocrine treatment for early hormone-positive breast cancer: a no-go??? [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2022, 192(3):485-489. DOI:10.1007/s10549-021-06505-z.
- [25] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 乳腺癌诊疗指南(2022年版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2023, 45(10):803-833. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20230706-00281.
- National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Breast Cancer (2022 edition)[J]. *Chin J Oncol*, 2023, 45(10):803-833. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20230706-00281.
- [26] 李苏媛. 乳腺癌术后放疗同步内分泌治疗对比放疗序贯内分泌治疗的研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2022. DOI: 10.27202/d.cnki.gkmyc.2021.000236.
- Li SY. Synchronized endocrine therapy with postoperative radiotherapy versus sequential endocrine therapy with radiotherapy in breast cancer[D]. Kunming: Kunming Medical University, 2022. DOI:10.27202/d.cnki.gkmyc.2021.000236.
- [27] 崔静. 乳腺癌术后放疗序贯或同步内分泌治疗的 meta 分析[D]. 兰州: 兰州大学, 2017. DOI:10.7666/d.D01300273.
- Cui J. Radiotherapy sequential or synchronous endocrine therapy for breast cancer patients after operation: a meta-analysis[D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2017. DOI:10.7666/d.D01300273.
- [28] Regan MM, Pagani O, Fleming GF, et al. Adjuvant treatment of premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: design of the TEXT and SOFT trials[J]. *Breast*, 2013, 22(6):1094-1100. DOI:10.1016/j.breast.2013.08.009.
- [29] 王知佳, 郭慧君. 乳腺癌内分泌治疗的不良反应及中医药干预概况[J]. *临床军医杂志*, 2013, 41(1):94-97. DOI:10.3969/j.issn.1671-3826.2013.01.046.
- Wang ZJ, Guo HJ. Adverse effects of endocrine therapy for breast cancer and overview of traditional Chinese medicine intervention [J]. *Clin J Med Offic*, 2013, 41(1):94-97. DOI: 10.3969/j.issn.1671-3826.2013.01.046.
- [30] 黄佳琴. 中医药防治乳腺癌内分泌治疗不良反应的研究进展与思路[C]. //中华中医药学会 2010 年全国中医肿瘤学术年会论文集, 北京, 2010. 2011:178-180.
- Huang JQ. Research progress and ideas of chinese medicine in preventing and combating adverse effects of endocrine therapy for breast cancer[C]. //Chinese Society of Traditional Chinese Medicine 2010 National TCM Tumor Annual Conference Proceedings, Beijing, 2010. 2011:178-180.
- [31] 吴世凯, 宋三泰. 第三代芳香化酶抑制剂临床应用的常见不良反应[J]. *中国药物警戒*, 2006, 3(2):68-71. DOI:10.3969/j.issn.1672-8629.2006.02.002.
- Wu SK, Song ST. Clinical side effects of Aromatase Inhibitors for breast cancer[J]. *Chin J Pharmacov*, 2006, 3(2):68-71. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8629.2006.02.002.
- [32] Bouchard C. Selective estrogen receptor modulators and their effects on hot flashes: a dilemma[J]. *Menopause*, 2011, 18(5):477-479. DOI:10.1097/gme.0b013e3182176285.
- [33] Baum M, Budzar AU, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial[J]. *Lancet*, 2002, 359(9324):2131-2139. DOI:10.1016/S0140-6736(02)09088-8.
- [34] Bonnetterre J, Buzdar A, Nabholz JM, 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. DOI:10.1002/1097-0142(20011101)92:9<2247::aid-cnrc1570>3.0.co;2-y.
- [35] Hayes DF, Van Zyl JA, Hacking A, et al. Randomized comparison of tamoxifen and two separate doses of toremifene in postmenopausal patients with metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 1995, 13(10):2556-2566. DOI:10.1200/JCO.1995.13.10.2556.
- [36] Jones SE, Cantrell J, Vukelja S, et al. Comparison of menopausal symptoms during the first year of adjuvant therapy with either exemestane or tamoxifen in early breast cancer: report of a

- tamoxifen exemestane adjuvant multicenter trial substudy [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(30):4765-4771. DOI:10.1200/JCO.2007.10.8274.
- [37] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国早期乳腺癌卵巢功能抑制临床应用专家共识(2021年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2022, 32(2):177-190. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.02.010.
- Chinese Anti-Cancer Association, Committee of Breast Cancer Society. Expert consensus on clinical applications of ovarian function suppression for Chinese women with early breast cancer 2021 CACA-CBCS[J]. *Chin Oncol*, 2022, 32(2):177-190. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.02.010.
- [38] Grouthier V, Lebrun-Vignes B, Glazer AM, et al. Increased long QT and torsade de pointes reporting on tamoxifen compared with aromatase inhibitors[J]. *Heart*, 2018, 104(22):1859-1863. DOI:10.1136/heartjnl-2017-312934.
- [39] 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. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00613-0.
- [40] Jiang ZF, Li W, Hu XC, et al. Tucidinstat 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.
- [41] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(3):382-392. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00758-0.
- [42] Mincey BA, Duh MS, Thomas SK, et al. Risk of cancer treatment-associated bone loss and fractures among women with breast cancer receiving aromatase inhibitors[J]. *Clin Breast Cancer*, 2006, 7(2):127-132. DOI:10.3816/CBC.2006.n.021.
- [43] 刘婧, 涂家生. 醋酸亮丙瑞林的临床应用和制剂研究进展[J]. *药学与临床研究*, 2009, 17(4):309-315. DOI:10.3969/j.issn.1673-7806.2009.04.012.
- Liu J, Tu JS. Progress of the clinical application and the drug delivery system of leuporelin acetate[J]. *Pharm Clin Res*, 2009, 17(4):309-315. DOI:10.3969/j.issn.1673-7806.2009.04.012.
- [44] 于世英. 长期服用芳香化酶抑制剂的不良反应处理[C]//中华医学会, 中国抗癌协会. 第三届中国肿瘤内科大会论文集, 北京, 2009. 2010:198-200.
- Yu SY. Management of adverse effects of long-term administration of aromatase inhibitors[C]// Chinese Medical Association, Chinese Anti-Cancer Association. Proceedings of the Third Chinese Congress of Medical Oncology, Beijing, 2009. Beijing: 2010:198-200.
- [45] Lazarus P, Blevins-Primeau AS, Zheng Y, et al. Potential role of UGT pharmacogenetics in cancer treatment and prevention: focus on tamoxifen[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1155:99-111. DOI:10.1111/j.1749-6632.2009.04114.x.
- [46] 国家肿瘤质控中心乳腺癌专业委员会, 北京乳腺病防治学会健康管理专业委员会. 中国乳腺癌随访随访与健康指南(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.
- [47] 兰瑛, 胡蝶, 何琴. 托瑞米芬对比他莫昔芬治疗乳腺癌安全性的系统评价[J]. *中国药房*, 2017, 28(3):360-364. DOI:10.6039/j.issn.1001-0408.2017.03.21.
- Lan Y, Hu D, He Q. Safety of toremifene versus tamoxifen in the treatment of breast cancer: a systematic review[J]. *China Pharmacy*, 2017, 28(3):360-364. DOI:10.6039/j.issn.1001-0408.2017.03.21.
- [48] Zhou WB, Ding Q, Chen L, et al. Toremifene is an effective and safe alternative to tamoxifen in adjuvant endocrine therapy for breast cancer: results of four randomized trials[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 128(3):625-631. DOI:10.1007/s10549-011-1556-5.
- [49] Rugo HS, Huober J, García-Súenz JA, et al. Management of abemaciclib-associated adverse events in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: safety analysis of MONARCH 2 and MONARCH 3[J]. *Oncologist*, 2021, 26(1):e53-e65. DOI:10.1002/onco.13531.
- [50] Yardley DA, Hart L, Favret A, et al. Efficacy and safety of ribociclib with letrozole in US patients enrolled in the MONALEESA-2 study[J]. *Clin Breast Cancer*, 2019, 19(4):268-277.e1. DOI:10.1016/j.clbc.2019.02.007.
- [51] 中国临床肿瘤学会肿瘤与血栓专家委员会. 肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗指南(2019版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(13):653-660. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2019.13.765.
- Tumor and Thrombosis Expert Committee of the Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines for the prevention and treatment of tumor-related venous thromboembolism (2019 edition)[J]. *Chin J Clin Oncol*, 2019, 46(13):653-660. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2019.13.765.
- [52] Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, Thürlimann B, Keshaviah A, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(26):2747-2757. DOI:10.1056/NEJMoa052258.
- [53] Conte P, Frassoldati A. Aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: putting safety issues into perspective[J]. *Breast J*, 2007, 13(1):28-35. DOI:10.1111/j.1524-4741.2006.00359.x.
- [54] Wang X, Zhu AJ, Wang JY, et al. Steroidal aromatase inhibitors have a more favorable effect on lipid profiles than nonsteroidal aromatase inhibitors in postmenopausal women with early breast cancer: a prospective cohort study[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12:1758835920925991. DOI:10.1177/1758835920925991.
- [55] 中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤专家委员会, 中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌专家委员会. 西达本胺不良反应管理中国专家共识(2021年版)[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2021, 30(9):518-523. DOI:10.3760/cma.j.cn115356-20210721-00158.
- Lymphoma Expert Committee of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO), Breast Cancer Expert Committee of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO). Chinese expert consensus on management of adverse events of chidamide (2021 version)[J]. *J Leuk Lymphoma*, 2021, 30(9):518-523. DOI:10.3760/cma.j.cn115356-20210721-00158.
- [56] Wilting RH, Yanover E, Heideman MR, et al. Overlapping functions of HDAC1 and HDAC2 in cell cycle regulation and haematopoiesis[J]. *EMBO J*, 2010, 29(15):2586-2597. DOI:10.1038/emboj.2010.136.
- [57] 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.
- [58] 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.
- [59] 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.
- [60] Im SA, Mukai H, Park IH, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in postmenopausal asian women with metastatic breast cancer; results from the phase III, randomized PALOMA-2 study[J]. *J Glob Oncol*, 2019, 5:1-19. DOI:10.1200/JGO.18.00173.
- [61] 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.
- [62] 葛睿, 王碧芸, 江泽飞, 等. 乳腺癌 CDK4/6 抑制剂相关性不良反应管理共识[J]. *中华肿瘤杂志*, 2022, 44(12):1296-1304. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20220825-00578.
- Ge R, Wang BY, Jaing ZF, et al. Expert consensus on the management of adverse events of CDK4/6 inhibitors in breast cancer[J]. *Chin J Oncol*, 2022, 44(12):1296-1304. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20220825-00578.
- [63] Hu WY, Sung T, Jessen BA, et al. Mechanistic investigation of bone marrow suppression associated with palbociclib and its differentiation from cytotoxic chemotherapies[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(8):2000-2008. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-15-1421.
- [64] 中国临床肿瘤学会抗淋巴瘤联盟, 中华医学会血液学分会白血病·淋巴瘤学组中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会. 西达本胺治疗外周 T 细胞淋巴瘤中国专家共识(2018 年版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(15):763-768. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2018.15.531.
- Anti-Lymphoma Alliance, Chinese Society of Clinical Oncology; Leukemia-Lymphoma Group of the Hematology Branch of the Chinese Medical Association (CMA), China Anti-Cancer Association (CACA), Hemato-Oncology Specialized Committee. Chinese expert consensus on the treatment of peripheral T-cell lymphoma with cedarmamide (2018 edition)[J]. *Chin J Clin Oncol*, 2018, 45(15):763-768. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2018.15.531.
- [65] Tsukamoto T, Shinohara N, Tsuchiya N, et al. Phase III trial of everolimus in metastatic renal cell carcinoma; subgroup analysis of Japanese patients from RECORD-1[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2011, 41(1):17-24. DOI:10.1093/jjco/hyq166.
- [66] 张旭. 转移性肾细胞癌依维莫司中外研究安全性比较及不良反应管理经验[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2013, 34(6):470-473. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2013.06.019.
- Zhang X. Safety comparison between Chinese and foreign studies of everolimus in metastatic renal cell carcinoma and experience in the management of adverse reactions[J]. *Chin J Urol*, 2013, 34(6):470-473. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2013.06.019.
- [67] Guo J, Huang YR, Zhang X, et al. Safety and efficacy of everolimus in Chinese patients with metastatic renal cell carcinoma resistant to vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy: an open-label phase 1b study[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13:136. DOI:10.1186/1471-2407-13-136.
- [68] 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会, 中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会. CDK4/6 抑制剂治疗激素受体阳性人表皮生长因子受体 2 阴性晚期乳腺癌的临床应用共识[J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(4):405-413. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20210113-00045.
- Breast Cancer Expert Committee of National Cancer Quality Control Center, Cancer Drug Clinical Research Committee of China Anti-Cancer Association. Consensus recommendations for the clinical application of CDK4/6 inhibitors in patients with hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor 2 negative advanced breast cancer[J]. *Chin J Oncol*, 2021, 43(4):405-413. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20210113-00045.
- [69] 抗肿瘤药物相关间质性肺病诊治专家共识专家委员会. 抗肿瘤药物相关间质性肺病诊治专家共识[J]. *中华肿瘤杂志*, 2022, 44(7):693-702. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20220412-00244.
- Anticancer Drug-induced Interstitial Lung Disease Management Group. Expert consensus on the diagnosis and treatment of anticancer drug-induced interstitial lung disease[J]. *Chin J Oncol*, 2022, 44(7):693-702. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20220412-00244.
- [70] 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.
- [71] Thibault S, Hu WY, Hirakawa B, et al. Intestinal toxicity in rats following administration of CDK4/6 inhibitors is independent of primary pharmacology[J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(2):257-266. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-18-0734.
- [72] Rugo HS, Seneviratne L, Beck JT, et al. Prevention of everolimus-related stomatitis in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer using dexamethasone mouthwash (SWISH): a single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(5):654-662. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30109-2.
- [73] van de Velde CJ, Rea D, Seynaeve C, et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in early breast cancer (TEAM): a randomised phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2011, 377(9762):321-331. DOI:10.1016/S0140-6736(10)62312-4.
- [74] 王敏, 惠京. 他莫昔芬对子宫内膜细胞的影响及其作用机制[J]. *国外医学:妇产科学分册*, 2007, 34(1):66-69. DOI:10.3969/j.issn.1674-1870.2007.01.021.
- Wang M, Hui J. Effect of tamoxifen on endometrial cells and its mechanism of action[J]. *Foreign Medical Sciences: Obstet Gynecol Fascicle*, 2007, 34(1):66-69. DOI:10.3969/j.issn.1674-1870.2007.01.021.
- [75] Jones SE. Fulvestrant: an estrogen receptor antagonist that downregulates the estrogen receptor[J]. *Semin Oncol*, 2003, 30(5 Suppl 16):14-20. DOI:10.1053/j.seminoncol.2003.08.003.
- [76] Murdock JL, Duco MR, Sharma SC, et al. Embolia cutis medicamentosa (nicolau syndrome) secondary to intramuscular fulvestrant injection: a case report[J]. *J Pharm Pract*, 2022, 35(6):1034-1038. DOI:10.1177/08971900211012263.
- [77] 王会忠, 荐鲁霞. 醋酸甲地孕酮合并化疗改善晚期癌症患者生活质量的观察[J]. *肿瘤防治杂志*, 2003, 10(11):1193, 1202. DOI:10.3969/j.issn.1673-5269.2003.11.039.
- Wang HZ, Jian LX. Improvement of quality of life in advanced cancer patients with megestrol acetate combined with chemotherapy[J]. *Chin J Cancer Prev Treat*, 2003, 10(11):1193,1202. DOI:10.3969/j.issn.1673-5269.2003.11.039.
- [78] 陆益, 吴洪斌. 甲地孕酮的不良反应[J]. *药物不良反应杂志*, 2003, 5(1):26-28. DOI:10.3969/j.issn.1008-5734.2003.01.009.
- Lu Y, Wu HB. Adverse reactions to megestrol[J]. *ADRJ*, 2003, 5(1):26-28. DOI:10.3969/j.issn.1008-5734.2003.01.009.
- [79] 牛李敏, 律慧敏, 张梦玮, 等. 甲羟孕酮单药治疗激素受体阳性转移性乳腺癌 102 例[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(7):1174-1178. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2018.07.031.
- Niu LM, Lyu HM, Zhang MW, et al. Efficacy of methoxyprogesterone in the treatment of 102 cases of hormone receptor positive metastatic breast cancers[J]. *J Prac Med*, 2018, 34(7):1174-1178. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2018.07.031.

(收稿日期:2023-08-23)