



中山醫學大學附設醫院

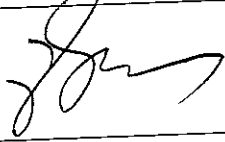
乳癌診療指引

本臨床指引參考歐洲腫瘤學會(ESMO)、國家衛生研究院、與美國NCCN版本、台灣乳房醫學會

乳癌多專科醫療團隊編修

乳癌治療指引制訂日期

- 2015/12/02 Version 8.0
- 2014/11/26 Version 7.0
- 2013/12/25 Version 6.0
- 2013/05/22 Version 5.1
- 2012/11/28 Version 5.0
- 2011/11/17 Version 4.0
- 2010/12/30 Version 3.0
- 2009/12/03 Version 2.0

| 癌症委員會主任委員 | 癌症委員會執行長 | 癌症防治中心主任 | 團隊負責人 |
|---|----------|----------|----------------|
|  | 黃偉修 | 丁文濂 | 如心謹 2015/12/14 |



修訂內容

| 頁數 | 原文 | 修訂/新增 |
|----------|--|---|
| 第 2 頁 | NA | 修訂:乳癌的診斷 |
| 第 3 頁 | NA | 新增:乳癌亞型的定義(ESMO臨床指引推薦) |
| 第 4 頁 | NA | 修訂:乳癌的篩檢 |
| 第 4 頁 | NA | 新增:乳癌的分期及風險評估 |
| 第 5 頁 | NA | 新增:乳癌的分期 AJCC 7th |
| 第 6-17 頁 | NA | 修訂:乳癌的治療與診療指引 |
| 第 18 頁 | Neoadjuvant /Adjuvant chemotherapy AC | 修訂: Q3w x 4 cycles or Q2W x 4 cycles (with GCSF support) |
| 第 18 頁 | Neoadjuvant /Adjuvant chemotherapy EC | 修訂: Q3w x 4 cycles or Q2W x 4 cycles (with GCSF support) |
| 第 18 頁 | Neoadjuvant /Adjuvant chemotherapy TC | 修訂: Q3w x 4 cycles or Q2W x 4 cycles (with GCSF support) |
| 第 23 頁 | Caboplatin | 修訂: Caboplatin 6 mg, AUC iv d1 |
| 第 25 頁 | EC | 修訂: Q3w , or Q2W(and GCSF support) |



目 錄

| | |
|-------------------|----|
| 一、何謂乳癌..... | 2 |
| 二、乳癌的診斷..... | 2 |
| 三、乳癌的篩檢..... | 4 |
| 四、乳癌的分期及風險評估..... | 4 |
| 五、乳癌的治療與診療指引..... | 6 |
| 六、化學治療原則..... | 18 |
| 七、放射線治療原則..... | 27 |
| 八、參考文獻..... | 28 |



一、何謂乳癌

乳癌是由乳房乳腺管細胞或是腺泡細胞經由不正常分裂、繁殖所形成之惡性腫瘤。這些惡性腫瘤除了侵犯局部器官(乳房)，更可能轉移到遠處器官如骨骼、肺、肝、腦等，而破壞身體重要器官的功能，造成身體健康之損害，甚至危害生命。

二、乳癌的診斷

| | |
|--|--|
| 整體健康狀況的評估 | 病史 停經狀態 理學檢查 全血球記數 肝臟, 腎臟, 和心臟(對於計畫使用anthracycline且/或trastuzumab的病人)的功能測試, 鹼性磷酸酶和鈣離子, B肝及C肝抗原抗體的檢測 |
| 原發腫瘤的評估 | 理學檢查 乳房攝影 乳房超音波 乳房磁振造影(MRI) 粗針切片以及組織學, 分化程度及ER, PgR, HER-2, Ki67的檢查 |
| 局部淋巴結的評估 | 理學檢查 超音波 如果懷疑轉移要做超音波指引生檢切片確認 |
| 遠處轉移的評估 | 理學檢查 Stage II以上建議做胸腔電腦斷層檢查 Stage III以上建議做正子造影檢查 |
| MRI, magnetic resonance imaging(磁振造影) ER, oestrogen receptor(雌激素接受器) PgR, progesterone receptor(黃體激素接受器) HER2, human epidermal growth factor 2 receptor(人類表皮生長因子2接受器) | |



乳癌亞型的定義(ESMO臨床指引推薦)

| 內在亞型 | 臨床病理分級 | 註記 |
|---|--|---|
| Luminal A | Luminal A-like: ER(+) HER2(-) Ki67 <20% PR(+) >20% | |
| Luminal B | Luminal B-like(HER2-negative): ER(+) HER2(-) 且Ki67高或PgR低 Luminal B-like(HER2-positive): ER(+) HER2(+) 任何Ki67 任何PgR | Ki 67:臨界值為20% PR: 臨界值為20% |
| HER2過度表現 | HER2-positive(non-luminal): HER2(+) ER(-) PgR(-) | HER2+ 定義為IHC+++或FISH為陽性反應 |
| Basal-like | 三陰性: ER(-) PgR(-) HER2(-) | 大約有80%三陰性和basal-like亞型有重疊，但是三陰性還包含了一些特別的組織學類型，例如:(典型的)髓質(medullary)和腺樣囊性癌(adenoid cystic carcinoma)，其預後較好 |
| ER, oestrogen receptor(雌激素接受器) HER2, human epidermal growth factor 2 receptor(人類表皮生長因子2接受器) PgR, progesterone receptor(黃體激素接受器) | | |



三、乳癌的篩檢 Screening and diagnosis:

1. 50~70 歲族群做乳房攝影可以減少乳癌死亡率(國民健康署乳房篩檢訂為 45-69 歲，每兩年一次)。
2. 女性有家族性乳癌，不論 BRCA 是否有突變，建議每年須做乳房 MRI 搭配乳房攝影的篩檢。(III A)
3. 乳癌的診斷是基於臨床檢查，合併影像和病理評估。其他還包含完整的個人與家族醫療史，評估停經狀態，理學檢查，全血球數，肝腎功能檢查，鹼性磷酸酶和鈣離子濃度。
4. 乳房影像檢查須包含雙側乳房攝影，乳房和局部淋巴結的超音波。MRI 並非例行檢查但當有家族性乳癌伴 BRCA 突變，breast implants，lobular cancers，懷疑多中心病灶(特別在 lobular breast cancer)，或在影像和臨床檢查間有很大差異，或在輔助化療前後則可考慮。(III A)
5. 病理診斷必須基於超音波指引或立體定位的 core needle biopsy。若計劃 Preoperative systemic therapy，必須利用 core needle biopsy 來確診和評估生物標記。(III A)
6. 病理報告應該包括組織形態，分化級別，侵犯性癌組織要有 ER, PgR, HER2 和 Ki-67 的報告。為了做出治療決定及預測反應，需要把腫瘤亞型區別出來。(III A)
7. 在腫瘤切片時，建議在腫瘤組織中放置標誌物(以確保切除正確的部位)。

四、乳癌的分期及風險評估(Staging and risk assessment)

1. 若臨床檢查和超音波評估懷疑有淋巴轉移，建議用超音波引導的細針抽吸或粗針切片來證實。(III A)
2. 病患若計畫使用 anthracyclines and trastuzumab 作輔助治療時，建議評估心臟功能。(I A)
3. 術後病理應根據 pTMN 系統來評估包括：數目，位置，移除的腫瘤最大直徑，組織形態，腫瘤分級，血管浸潤，生物標識分析，切除邊緣評估，移除總數，淋巴結陽性數目和轉移程度。(III A)
4. 由於 B 肝在台灣盛行率高，建議在化療前做 B 肝抗原抗體檢測，必要時要服用抗病毒藥物，以避免化療時 B 肝被再活化，發生猛爆性肝炎。
5. 無症狀的遠端轉移並不常見，不建議術前大規模的實驗性檢查或影像檢查，但若病患有淋巴轉移，腫瘤 >5 公分，具侵犯性的生物亞型或實驗性檢查懷疑有移轉現象，則建議 Chest CT, Abdomen a l US, Bone scan 的檢查。
6. 對第三期病患或傳統檢查無法得到正確診斷時，建議 PET CT scan 檢查。

AJCC 7th

| BREAST STAGING FORM | | | | | | | |
|-------------------------------------|-------|-------|----|-------------------------------------|-------|-------|----|
| ANATOMIC STAGE · PROGNOSTIC GROUPS | | | | | | | |
| CLINICAL | | | | PATHOLOGIC | | | |
| GROUP | T | N | M | GROUP | T | N | M |
| <input type="checkbox"/> 0 | Tis | N0 | M0 | <input type="checkbox"/> 0 | Tis | N0 | M0 |
| <input type="checkbox"/> IA | T1* | N0 | M0 | <input type="checkbox"/> IA | T1* | N0 | M0 |
| <input type="checkbox"/> IB | T0 | N1mi | M0 | <input type="checkbox"/> IB | T0 | N1mi | M0 |
| | T1* | N1mi | M0 | | T1* | N1mi | M0 |
| <input type="checkbox"/> IIA | T0 | N1** | M0 | <input type="checkbox"/> IIA | T0 | N1** | M0 |
| | T1* | N1** | M0 | | T1* | N1** | M0 |
| | T2 | N0 | M0 | | T2 | N0 | M0 |
| <input type="checkbox"/> IIB | T2 | N1 | M0 | <input type="checkbox"/> IIB | T2 | N1 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 | | T3 | N0 | M0 |
| <input type="checkbox"/> IIIA | T0 | N2 | M0 | <input type="checkbox"/> IIIA | T0 | N2 | M0 |
| | T1* | N2 | M0 | | T1* | N2 | M0 |
| | T2 | N2 | M0 | | T2 | N2 | M0 |
| | T3 | N1 | M0 | | T3 | N1 | M0 |
| | T3 | N2 | M0 | | T3 | N2 | M0 |
| <input type="checkbox"/> IIIB | T4 | N0 | M0 | <input type="checkbox"/> IIIB | T4 | N0 | M0 |
| | T4 | N1 | M0 | | T4 | N1 | M0 |
| | T4 | N2 | M0 | | T4 | N2 | M0 |
| <input type="checkbox"/> Stage IIIC | Any T | N3 | M0 | <input type="checkbox"/> Stage IIIC | Any T | N3 | M0 |
| <input type="checkbox"/> Stage IV | Any T | Any N | M1 | <input type="checkbox"/> Stage IV | Any T | Any N | M1 |

* T1 includes T1mi

** T0 and T1 tumors with nodal micrometastases only are excluded from Stage IIA and are classified Stage IB.

Stage unknown

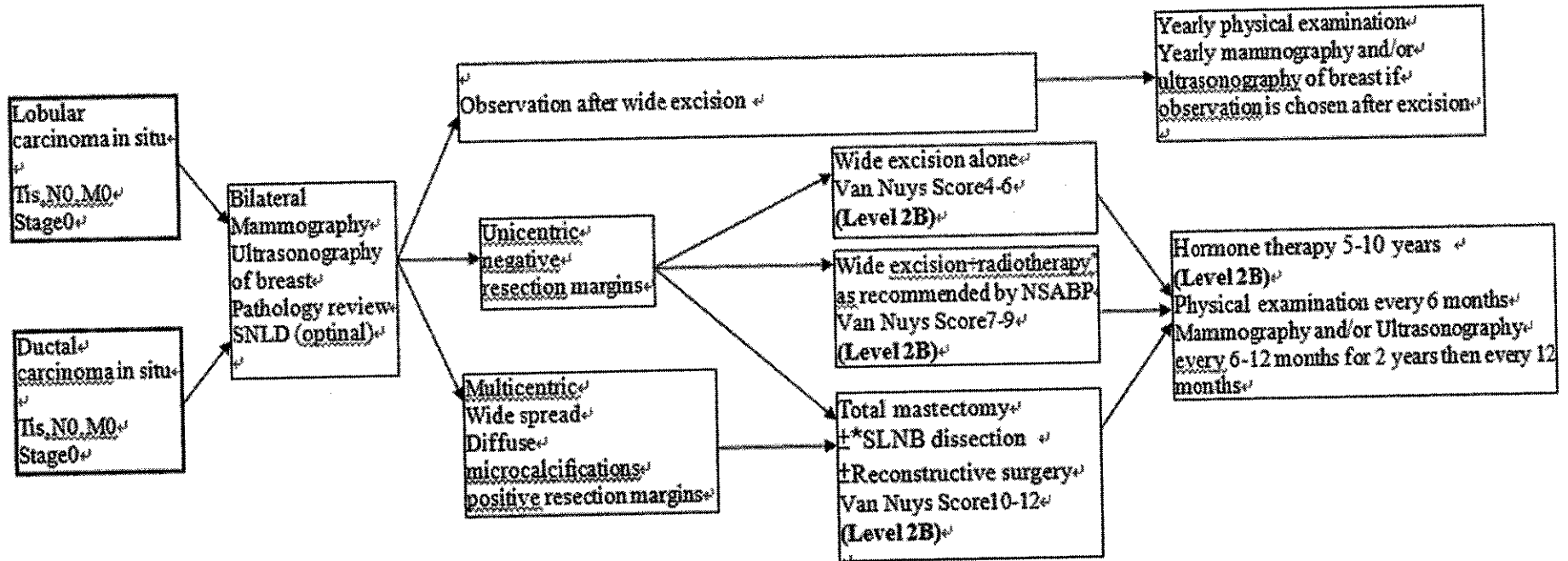
* T1 includes T1mi

** T0 and T1 tumors with nodal micrometastases only are excluded from Stage IIA and are classified Stage IB.

Stage unknown



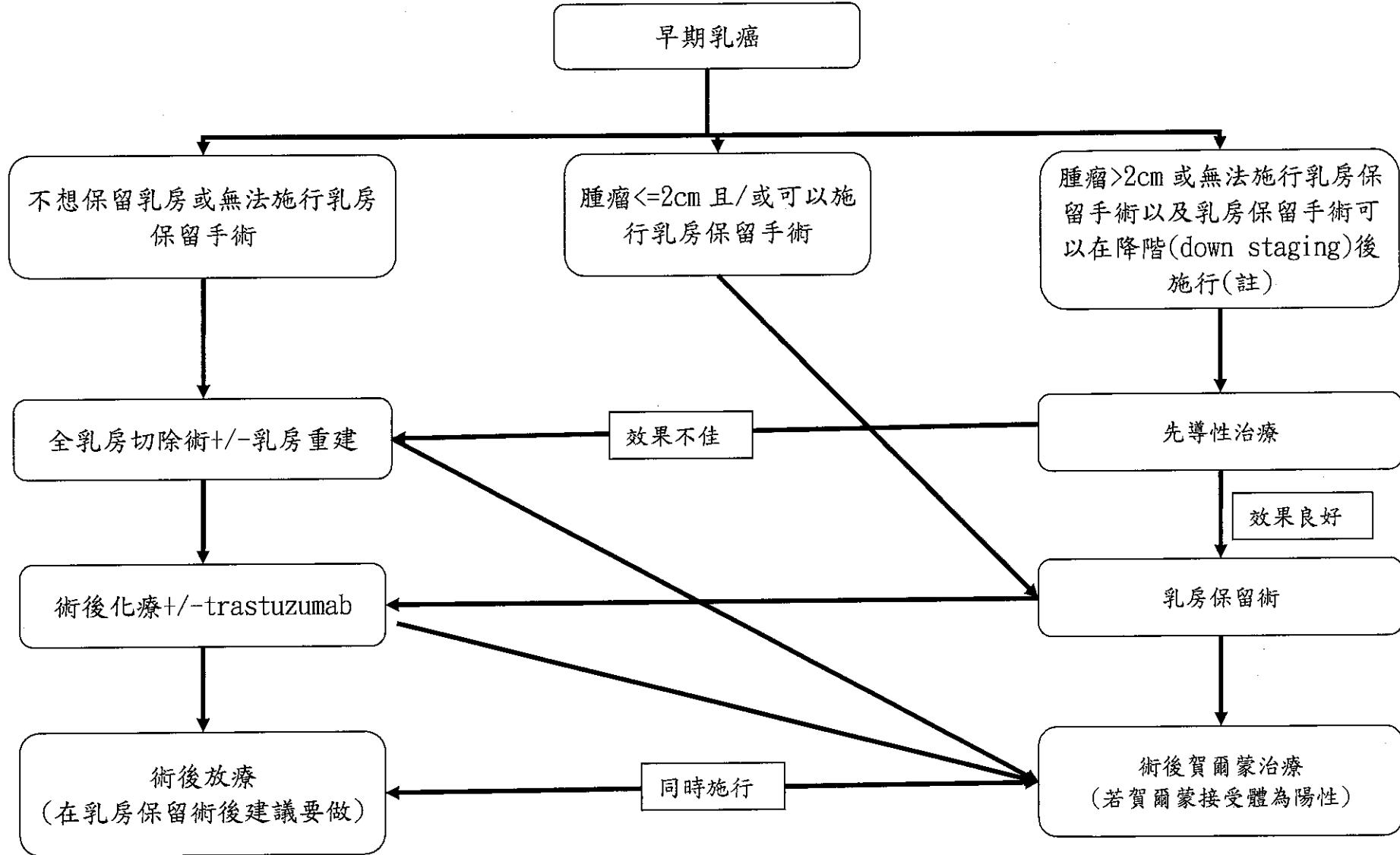
五、乳癌的治療與診療指引



New Van Nuys Prognostic Index Scoring System.

| Score | 1 | 2 | 3. |
|---------------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| Size | ≤15mm | 16-40mm | >40mm. |
| Margin | ≥10mm | 1-9mm | <1mm. |
| Pathologic Classification | Non-high grade w/o necrosis | Non-high grade with necrosis | High grade with or w/o necrosis. |
| Age | >60 | 40-60 | <40. |

Pathologic status of ER · PR · Herb-2 Score please see page 7
 * refer to page : principle of radiation therapy



註: 三陰性、Her-2 type、2 公分以下可以考慮先導性治療。

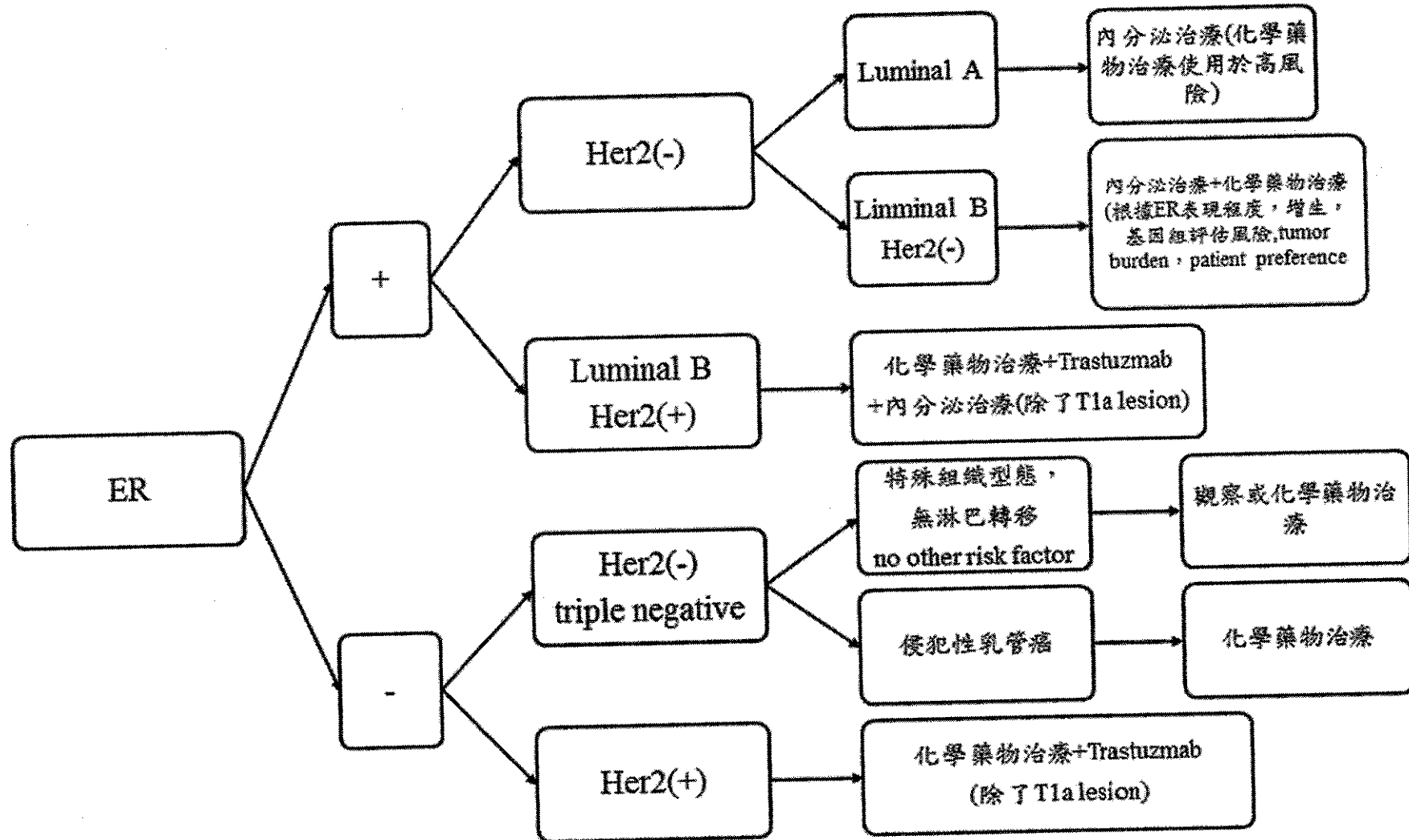


Figure: 全身性輔助(systemic adjuvant)治療或新輔助(neo-adjuvant)治療以生物標識的表現與乳癌的亞型來決定。(ER, oestrogen receptor; HER2, human epidermal growth factor 2 receptor; ChT, chemotherapy; ET, endocrine therapy; Ttrastuzumab.)



●乳癌的治療依生物標誌來決定

| Biomarker | Prognostic | Predictive | Technical validation | Clinical validation | Test and scoring recommendations | Patient selection |
|--------------------|------------|------------|----------------------|---------------------|--|---------------------|
| ER | ++ | +++ | 證據等級 IB | yes | 免疫組織 | 內分泌治療 |
| PgR | +++ | + | 證據等級 IB | No | 免疫組織 | 若 PgR (-), 化療 |
| HER2 | ++ | +++ | 證據等級 IB | Yes | 免疫組織>10%細胞膜完全染色 ISH 原位雜交: HER2 基因複體 ≥ 6 或 HER2/染色體比例 17 ≥ 2 | 抗 HER2 標靶藥物 |
| Ki67 | ++ | + | No | no | >20%高 | >20%則建議化療 |
| Intrinsic subtypes | ++ | ++ | Yes | yes | 當 IHC 無法準確預測預後時可考慮 Gene expression profile (oncotype 或 mammaprint) | 新輔助化療對於每種亞型的反應會有所不同 |



●對於乳癌亞型的系統性治療建議

| Subtype | 建議療法 | Comments |
|-------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Luminal A-like | 內分泌治療 | 若淋巴結為陽性(>2mm之轉移腫瘤)則可考慮先用化學藥物治療 |
| Luminal B-like(HER2-negative) | 內分泌治療+化學藥物治療 | |
| Luminal B-like(HER2-positive) | 化學藥物治療+抗 HER2 標靶藥物治療+內分泌治療 | 若不適合化學藥物治療,可考慮內分泌治療+抗 HER2 標靶藥物治療 |
| HER2-positive(non-luminal) | 化學藥物治療+抗 HER2 標靶藥物治療 | |
| Triple-negative(ductal) | 化學藥物治療 | |

(對於特殊的組織學型態,依照 ST GALLEN 2013 建議。)

(一)區域性局部治療(Local-regional):

- 治療策略應基於腫瘤亞型以及期別和患者年齡,喜好和總體的身體健康狀況來評估。
- 高風險的遺傳性癌症(BRCA1/BRCA2 基因突變或以前胸腔因為淋巴瘤接受放射線治療的婦女)手術前需要應預先討論諮詢。(III A)
- 保乳手術可用於原位癌(DCIS)的治療,但須有安全的切緣(>2mm),全乳切除也是 DCIS 治療的選項。
- 對於 DCIS,BCS 後進行全乳照射治療(WBRT)或全乳切除可降低局部復發的風險。(I A)
- 乳房原位癌術後服用 Tamoxifen 可降低病患對側乳房發生惡性腫瘤的機會。(II B)
- 乳房保留手術是大部分早期乳癌治療的選擇。在某些情況下乳房全切除仍是必要選項,應考慮腫瘤大小(相對於乳房大小),多病灶的腫瘤,先前已進行過胸部或乳房的放射線治療或病人自己的選擇。
- 乳房整形腫瘤切除手術(oncoplasty)可以有比較美的外觀。
- 乳房全切除後立即重建是可行的。
- 矽膠的植入對於乳房重建是安全且可接受的[III, A]



- 前哨淋巴結切除為目前治療早期乳癌的標準，除非腋下淋巴結證實有被侵犯到才考慮全腋下淋巴結切除。
[II, A]
- 手術前評估若沒有淋巴轉移，即使前哨淋巴切除後病理證實有少數 ≤ 2 顆淋巴轉移，若病患接受術後的放射線治療，且腫瘤 < 5 公分則可考慮不需要更進一步的腋下手術。[II, B]
- 在接受先導性化療的病患中，若治療前評估腋下淋巴為陰性，則前哨淋巴切除可在治療後再實施。
- 在接受先導性化療的病患中，若治療前臨床評估有腋下淋巴轉移，在治療後臨床評估轉為陰性，仍可考慮手術前哨淋巴結切除手術。但必須符合下列條件：1. 前哨淋巴必須切除至少3顆以上，2. 必須用 dual mapping (blue dye and radioactivity material)，否則建議施行腋下淋巴全切除術。[V, B]
- 乳房保留手術後強烈建議術後進行放射治療[I, A]。但70歲低風險復發的病患(腫瘤 < 2 公分，淋巴無轉移，ER+)，同時接受內分泌治療的病患則可考慮追蹤，不需要術後放射治療。
- 術中放射線治療之選擇(IORT):
 - Suitable candidate: age > 50 & ER (+) & tumor < 2 cm & Invasive Ductal Carcinoma & clinical axillary lymph node negative(cN0) 術前不須另外 consult RTO，可直接進行術中放射線治療。
 - Other cautionary candidate: 不符合 suitable criteria，請先轉診 RTO 諮商，留下門診諮詢紀錄後，再予以安排。
- 乳房切除後輔助性的放射線治療建議用於有侵犯到腋下淋巴結且/或 > 5 cm的腫瘤，特別是有額外危險因子的病患(HER 2 陽性, ER 陰性)。[I, A]



(二)全身性治療(Systemic-treatment):

- ER 表現為陽性的病人($\geq 1\%$)，應該接受雌激素療法[I, A]。在停經前的婦女，Tamoxifen 為標準[I, A]，接受化療後的停經前婦女，卵巢抑制劑可以改善存活率。儘管缺乏長期追蹤和存活率的數據，對於部分停經前的婦女，芳香環轉化酶抑制劑以及卵巢抑制的合併療法是一項選擇。對於停經後的婦女，芳香環轉化酶抑制劑(類固醇和非類固醇)和 Tamoxifen 是有效的治療選擇[I, B]
- 使用 Tamoxifen 的病人建議避免使用高強度以及中等的 CYP2D6 的抑制劑。如果此類藥物無法被替換，應該考慮使用芳香酶抑制劑(在停經前婦女合併使用卵巢抑制劑)[IV, B]
- 對於高風險荷爾蒙受體陽性病患(淋巴結陽性)建議延長內分泌治療時間到十年，但需和病患討論治療藥物的副作用及帶來的好處。
- 使用卵巢抑制劑的病人以及使用芳香酶抑制劑的病人有較高風險的骨質流失且建議服用適量鈣離子以及維他命 D3。此外，定期評估骨頭礦物質密度是必要的[I, A]
- 三陰性、HER2(+)的乳癌以及高風險的 luminal HER2(-)腫瘤建議化療。[I, A]
- docetaxel 和 cyclophosphamide 4 次，對於某些病人(例如處於心臟併發症的危險的患者)可以當作 anthracycline-based 4 次的替代療法。[I, A]
- 大部分 luminal A 的病人不須化療除非復發風險高(廣泛侵犯的淋巴結 >4 顆)的病患。[I, A]
- luminal B HER2(+)應使用化學藥物，抗雌激素和 Trastuzumab 來治療[I, A]。
- HER2(+)(非 luminal)應該使用化療及 trastuzumab 治療。[I, A]
- 除了低風險的特殊組織學亞型，例如分泌型早期型(secretory juvenile)，頂漿分泌型或腺樣囊性癌(apocrine or adenoid cystic carcinoma)，三陰性用輔助療法有益處[I, A]
- Chemotherapy 通常為四到八個 cycle-以 anthracycline 或 taxane 為主。建議可以接替(sequential)使用而不要同時使用 anthracycline 與 taxane。(IB)
- 高度分化性的惡性腫瘤可以考慮使用劑量密集(dose dense)的化療(加上 G-CSF support)。(I, B)
- 有 HER2 過度表現的患者，併用 Trastuzumab + chemotherapy 與單純化療相比可以減少復發機率至一半，並提高總存活率。(I, A)
- 乳癌病患若有 HER2 過度表現，若淋巴結有轉移或淋巴無轉移但腫瘤大於 $>1\text{cm}$ 建議使用 Trastuzumab，而 $<1\text{cm}$



沒有淋巴轉移，若 ER 為(-)，也可考慮 Trastuzumab 的使用。

- 在 HER2 過度表現的病患，新輔助治療可以考慮雙標靶藥物及化療藥物使用(trastuzumab + pertuzumab)，因可提高 PCR 的比例。
- 由於 Trastuzumab 有心臟毒性，不應同時與 Anthracycline 使用，與 Taxanes 類藥物合併使用是安全的並已被證實比交替使用效果更好。(I, A)
- 接受卵巢抑制治療的病患或停經後婦女可以預防性給予 Bisphosphonate 或 Denasumab, 減少治療相關的骨質流失及降低骨骼併發症的風險。(I, A)
- 即使在年老患者，在允許的情況下還是應該給予 full dose 的藥物。適用 standard chemotherapy 的患者，應遵循 multidrug regimen 的方案進行治療。(II, D)
- 對局部晚期的病患，或是腫瘤較大但尚可進行全乳切除的病患，在開刀前先給予 primary systemic therapy 可以增加手術的可能性與減少手術難度。(I, A)
- 若使用新輔助化療，建議都應打完計劃的療程，再進行手術。(V, B)
- 化療前應先確認病患肝功能狀況及 B 肝, C 肝病毒檢測。

*後續追蹤與存活率:後續追蹤的目的是希望能發現早期局部復發或對側乳癌，評估與治療相關產生的併發症，並提供心理支持與專業知識以便讓病人能夠盡快恢復正常的生活。

- 建議頭兩年每 3-4 個月追蹤一次，第三到五年後可改為每六個月追蹤一次，五年以上改成每年追蹤一次。(V, A)
- 行乳房保留手術 (BCS)後建議每年追蹤同側與對側的乳房攝影與超音波(II, A)。在無症狀的患者中目前沒有其他研究顯示這兩者之外的 image 或 lab 檢查對存活率有影響。
- Lobular invasive carcinoma 患者可使用超音波做後續追蹤。(III, B)
- 接受內分泌治療 (ET)的病人應定期做血液檢查因此類藥物對血脂方面副作用較大。(V, A)
- 使用 Tamoxifen 的患者，建議每年行婦科檢查包括腹部超音波(V, B)。
- 使用 AIs 的患者建議定期追蹤骨質密度。(I, A)
- 應鼓勵病患在治療乳癌後養成定期運動的習慣。(II, B)
- 使用雌激素替代療法 (hormone replacement therapy)會增加復發風險，不鼓勵使用。(I, A)



乳癌診療指引 轉移性乳癌(MBC)準則

通論

- 一但被診斷出有轉移性乳癌，應視情況納入或啟動”全人照顧”之通報，將相關醫療人員，病患及家屬，集合於一隱密空間，討論治療方向，並做成記錄。
- 雖然例行性的腦部影像檢查並不需要，但檢查的閾值應降低，一但有任何頭部的症狀或不適建議施行腦部的影像檢查。
- 約 2-4 個月要評估內分泌治療反應，2-4 cycle 化療後也要評估療效。
- 腫瘤指數的變化，僅有參考價值。若病患全身狀況穩定，只有腫瘤指數上升，並不需要改變現有的治療。
- 儘可能在移轉的腫瘤進行生檢(biopsy)，確定組織行態，並檢驗 ER, PR, Her2 及 Ki67。
- 若生物標記與原發腫瘤不同，只要任何一次生檢之 ER 或 Her2 為陽性，則可考慮相對應的標的來治療。

治療通則 Treatment general guidelines

- 治療選擇應考慮以下因素:HR 和 HER-2 狀態，之前治療及毒性，無病期間，腫瘤量(定義為轉移的位置及個數)，年紀，體能狀態，共病項目，月經狀態，症狀或快速疾病控制，社經地位及心理因素，病患所能獲得之治療及病患對治療方法之喜好。

ER+/HER-2 negative ABC

- 內分泌治療是賀爾蒙受體陽性乳癌的首要選項，即使是有內臟轉移，除非證明有內分泌治療抗性或需要快速控制病情時。
- 對停經前女性來說，抑制卵巢功能或摘除，結合其他的內分泌治療是首選。Tamoxifen 應被考慮的藥物，除非證明對它有藥物抗性。AI 也是選擇之一，但應配合卵巢抑制或卵巢摘除。Fulvestrant 在停經前女性臨床研究尚不足。
- AI 治療過後的選擇目前尚無定論。可選擇 Tamoxifen，其它不同作用機轉之 AI，高劑量的(HD)Fulvestrant，megestrol acetate 及 everolimus+AI。
- 化療後的維持性的內分泌治療是合理的，但仍需隨機試驗的研究。
- 同時給予化療及內分泌治療沒有增加存活期的好處，最好不要同時使用。



HER-2-positive ABC

- 除非有禁忌，抗 HER-2 療法應及早使用於轉移性乳癌病人。
- 對 ER+/HER-2+ 的 MBC 病患，優先選擇內分泌治療(ET)而非化療，抗 HER-2 療法加內分泌治療應在治療之初即開始使用，因為相對單獨內分泌治療(ET)有較佳的 PFS 好處。加上抗 HER-2 療法沒有增加總體存活期。
- 在抗 HER-2 療法結合化療或內分泌治療期間有疾病進展時，應考慮加上另一種標靶治療，因為可以抑制另一 HER-2 路徑。
- 標靶治療 MBC 的時間長短目前尚無定論。
- 若使用 trastuzumab 時疾病有進展，使用 trastuzumab + lapatinib 也是合理的選擇。
- Her-2 陽性之轉移性病患，第一線藥物治療應考慮雙標靶加上化療(trastuzumab + pertuzumab + Doxorubicin), 第二線則考慮 TDM1 來治療。(I. A)

Chemotherapy and biological therapy

- 在沒有藥物禁忌或病人因素之下，若之前未使用過 anthracycline 或 taxane 為主的配方時，此兩種藥物可做為 HER-2 陰性 MBC 的第一線治療，但建議單處方使用。其它如 capecitabine 和 vinorelbine 在擔心掉髮病人身上可考慮。
- 在未使用過 taxane 及對 anthracycline 有抗性之 MBC 或者是考慮到 anthracycline 累積劑量及心毒性的病人要化療時，單一處方的 taxane 首選。其它如 capecitabine 和 vinorelbine 在擔心掉髮病人身上可考慮。
- 在輔助化學治療時，若已使用 taxane, 可以再使用於轉移之病患，尤其是已有一年以上的無病存活期的病人。
- 處方期間及種類應量身訂做。
- 通常每一配方(anthracyclines 除外)應使用至疾病進展或"毒性無法接受"。而"毒性無法接受"之決定應和病患共同討論。
- Bevacizumab 結合化療作為 MBC 第一或第二線治療有些許 PFS 的好處，但 OS 無差別。Bevacizumab 建議用於篩選過之病人使用，不建議使用於第一/第二線後的治療。



對於骨頭, 腦轉移的治療建議:

- 已確診有轉移, 特別是侵犯到骨頭的乳癌病人, 針對骨轉移的藥物(bisphosphonate or denosumab)應常規性的與其他全身性治療合併使用。(1A)
- 有骨轉移並持續有局部疼痛的病人應該安排影像評估, 以確定是否有病理性骨折。如果懷疑或已發現有長骨骨折, 則需請骨科醫師評估是否需要手術固定, 以及術後做局部 RT。如果沒有明顯的骨折風險, RT 為首選治療。(1A)
- 有神經系統症狀且懷疑有脊髓壓迫的病人必須盡快安排相關的影像學檢查, MRI 為首選, 照射部位應包括懷疑的脊椎以及鄰近部位。盡快照會神經外科醫師或骨科醫師來評估是否需要手術減壓, 或是放射性治療 RT。(1B)
- 單顆或數顆小型但仍可切除的腦轉移腫瘤應該予以手術切除或立體定位放射手術(radiosurgery)治療。如果無法切除則建議用 Radiosurgery 來治療。(1B)

支持性療法與安寧緩和治療

- 支持性療法應該被納入為乳癌治療計劃的一部分, 讓乳癌患者可以安全地且更容易接受其他支持性的治療。(1A)
- 治療初期就應該與緩和醫療的專家合作, 給病人最有效的疼痛控制及舒緩其他副作用。(1A)
- 需要緩解疼痛的病人應該要給予有效的疼痛控制(包括 morphine)。(1A)
- 在理想狀況下, 應該在轉移性乳癌早期診斷出來的時候就與病人討論臨終的意願。當積極治療已經無法控制疾病的進展, 或是治療的副作用大於益處, 醫師及醫療團隊應該主動與病人和家屬討論安寧治療。(expert opinion)

轉移性男性乳癌

- ER+的男性轉移性乳癌可以使用 endocrine therapy 治療, 除非乳癌表現有 endocrine resistance 或是進展快速需要用到化療時。(expert opinion)
- ER+的男性轉移性乳癌, 建議使用 Tamoxifen。(expert opinion)



證據等級

Level I：有顯著意義的隨機對照研究 (Randomized controlled trials, RCT) 報告。包括大型且low bias的RCT, 此類RCT延伸出來的meta-analyses。

Level II：小型的RCT或是大型但懷疑有bias的RCT, 此類RCT延伸出來的meta-analysis。

Level III：前瞻性世代研究報告prospective cohort。

Level IV：回顧性世代研究 (retrospective cohort)及病例對照組研究 (Case-control study)。

Level V：無對照組的研究, 個案報告, 專家意見 (Expert opinion)

建議等級

Group A：有強烈證據顯示有顯著的臨床益處，強烈建議。

Group B：較無強烈的研究證據顯示，尚有臨床益處，一般建議。

Group C：證據不足功效或利益不大，風險或缺點大於臨床益處。（副作用，費用等）。無特別推薦。

Group D：有適度的證據顯示無臨床益處或療效不佳，一般不推薦使用。

Group E：有強烈的證據顯示療效不佳或無臨床益處，不建議。



六、化學治療原則

Neoadjuvant /Adjuvant chemotherapy

AC

| | | |
|---|--------------------------|----|
| Doxorubicin | 60 mg/m ² iv | d1 |
| Cyclophosphamide | 600 mg/m ² iv | d1 |
| Q3w x 4 cycles or Q2W x 4 cycles (with GCSF support) | | |

Muss HB et al. Standard chemotherapy (CMF or AC) versus capecitabine in early-stage breast cancer (BC) patients aged 65 or older: results of CALGB/CTSU 49907. 2008 ASCO annual meeting. Abstract 507 .
 Fisher, B et al. Treatment of axillary lymph node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: updated findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project clinical trials. J Natl Cancer Inst 2004; 96:1823 .

EC

| | | |
|---|-------------------------------|----|
| Epirubicin | 75 - 100 mg/m ² iv | d1 |
| Cyclophosphamide | 600 mg/m ² iv | d1 |
| Q3w x 4 cycles or Q2W x 4 cycles (with GCSF support) | | |

Piccart MJ et al. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. J Clin Oncol.2001; 19:3103.

TC

| | | |
|---|-------------------------------|----|
| Docetaxel | 60 - 100 mg/m ² iv | d1 |
| Cyclophosphamide | 600 mg/m ² iv | d1 |
| Q3w x 4 cycles or Q2W x 4 cycles (with GCSF support) | | |

Jones SE et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. J Clin Oncol 2006; 24:5381.

**CMF po**

| | | |
|------------------|-----------------------------|-------|
| Cyclophosphamide | 100 mg/m ² /d po | d1-14 |
| Methotrexate | 40 mg/m ² iv | d1, 8 |
| 5- FU | 600 mg/m ² iv | d1, 8 |
| Q4w x 6 cycles | | |

Muss HB et al. Standard chemotherapy (CMF or AC) versus capecitabine in early-stage breast cancer (BC) patients aged 65 or older: results of CALGB/CTSU 49907. 2008 ASCO annual meeting. Abstract 507.

CMF iv

| | | |
|------------------|--------------------------|----|
| Cyclophosphamide | 600 mg/m ² iv | d1 |
| Methotrexate | 40 mg/m ² iv | d1 |
| 5-FU | 600 mg/m ² iv | d1 |
| Q3w x 6 cycles | | |

Weiss RB et al. Adjuvant chemotherapy after conservative surgery plus irradiation versus modified radical mastectomy. Analysis of drug dosing and toxicity. Am J Med 1987; 83:455.

FAC

| | | |
|------------------|--------------------------|----|
| 5-FU | 500 mg/m ² iv | d1 |
| Doxorubicin | 50 mg/m ² iv | d1 |
| Cyclophosphamide | 500 mg/m ² iv | d1 |
| Q3w x 6 cycles | | |

Martin M et al. Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen d1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen d1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. Ann Oncol 2003; 14:833.

**FEC**

| | | |
|------------------|--------------------------------|----|
| 5-FU | 500 - 600 mg/m ² iv | d1 |
| Epirubicin | 50 - 100 mg/m ² iv | d1 |
| Cyclophosphamide | 500 - 600 mg/m ² iv | d1 |
| Q3w x 6 cycles | | |

Bonnetterre J et al. Epirubicin increase long term survival in adjuvant chemotherapy of patients with poor prognosis, node positive, early breast cancer: 10 years follow up results of the French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. J Clin Oncol 2005; 23:2686.

AC/EC→Paclitaxel Qw (or Paclitaxel→AC/EC)

| | | |
|----------------|-------------------------|----|
| Paclitaxel | 80 mg/m ² iv | d1 |
| Qw x 12 cycles | | |

Sparano JA et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. N Eng J Med 2008; 358:1663.

AC/EC→Docetaxel Q3w (or Docetaxel→AC/EC)

| | | |
|----------------|-----------------------------|----|
| Docetaxel | 60-100 mg/m ² iv | d1 |
| Q3w x 4 cycles | | |

Sparano JA et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. N Eng J Med 2008; 358:1663.



TAC

| | | |
|------------------|------------------------------|----|
| Docetaxel | 50 - 75 mg/m ² iv | d1 |
| Doxorubicin | 50 mg/m ² iv | d1 |
| Cyclophosphamide | 500 mg/m ² iv | d1 |
| Q3w x 6 cycles | | |

Martin M et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. N Eng J Med 2005; 352:2302 .

TEC

| | | |
|------------------|----------------------------|----|
| Docetaxel | 50-75 mg/m ² iv | d1 |
| Epirubicin | 50-75 mg/m ² iv | d1 |
| Cyclophosphamide | 500 mg/m ² iv | d1 |
| Q3w x 6 cycles | | |

P Piedbois et al. Dose-dense adjuvant chemotherapy in node-positive breast cancer: docetaxel followed by epirubicin/cyclophosphamide (T/EC), or the reverse sequence (EC/T), every 2 weeks, versus docetaxel, epirubicin and cyclophosphamide (TEC) every 3 weeks. AERO B03 randomized phase II study. Ann Oncol. 2007; 18: 52.

Adjuvant Targeted therapy

Trastuzumab

| |
|--|
| Trastuzumab can be given after completion of chemotherapy as well , loading dose 8 mg/kg , followed by 6 mg/kg , iv q3w for a total of 1 year. |
| Trastuzumab 4 mg/kg loading dose followed by 2 mg/kg iv qw during chemotherapy , then 6 mg/kg iv q3w , for a total of 1 year |

Smith I et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomized controlled trial. Lancet 2007; 369:29.

Romond EH et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable Her2-positive breast cancer. N Eng J Med 2005; 353:1673



Chemotherapy for Metastatic breast cancer

Doxorubicin

| | | |
|-------------|----------------------------|----|
| Doxorubicin | 60-75 mg/m ² iv | d1 |
| Q3w | | |

or

| | | |
|-------------|-------------------------|----|
| Doxorubicin | 20 mg/m ² iv | d1 |
| Qw | | |

Chan S et al. Prospective randomized trial of docotaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2341.

Gasparini G et al. Weekly epirubicin versus doxorubicin as second line therapy in advanced breast cancer. A randomized clinical trial. *Am J Clin Oncol* 1991;14:38.

Epirubicin

| | | |
|------------|----------------------------|----|
| Epirubicin | 60-90 mg/m ² iv | d1 |
| Q3w | | |

or

| | | |
|------------|-------------------------|----|
| Epirubicin | 20 mg/m ² iv | d1 |
| Qw | | |

Bastholt L et al. Dose-response relationship of epirubicin in the treatment of postmenopausal patients with metastatic breast cancer: a randomized study of epirubicin at four different dose levels performed by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1996;14:1146.

Gasparini G et al. Weekly epirubicin versus doxorubicin as second line therapy in advanced breast cancer. A randomized clinical trial. *Am J Clin Oncol* 1991;14:38.

**Liposomal doxorubicin**

| | | |
|-----------------------|-----------------------------|--|
| Liposomal doxorubicin | 35- 50 mg/m ² iv | |
| d1 | | |
| Q3-4w | | |

O'Brien ME et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCL versus conventional doxorubicin for first line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:440.

Cisplatin

| | | |
|-----------|-------------------------|----|
| Cisplatin | 75 mg/m ² iv | d1 |
| Q3w | | |

Caboplatin

| | | |
|------------|--------------|----|
| Caboplatin | 6 mg, AUC iv | d1 |
| Q3w | | |

Silver DP et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1145.

Docetaxel

| | | |
|-----------|-----------------------------|----|
| Docetaxel | 60-100 mg/m ² iv | d1 |
| Q3w | | |

or

| | | |
|-----------|-----------------------------|----|
| Docetaxel | 25 -40 mg/m ² iv | d1 |
| Qw | | |

Harvey V et al. Phase III trial of comparing three doses of docetaxel for second-line treatment of advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:4963.

Burstein, HJ et al. Docetaxel administered on a weekly basis for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:1212.

Paclitaxel

| | | |
|------------|-------------------------|----|
| Paclitaxel | 80 mg/m ² iv | d1 |
| Qw | | |

Bishop, JF et al. Initial paclitaxel improves outcome compared with CMFP combination chemotherapy as front-line therapy in untreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:2355.

Seidman AD et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all Her-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in Her-2 nonoverexpressors: Final results of Cancer and Leukemia Group B Protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008; 26:1642.

**Gemcitabine**

| | | |
|-------------|-------------------------------|-----------|
| Gemcitabine | 800-1200 mg/m ² iv | d1, 8, 15 |
| Q4w | | |

Carmichael, J et al. Advanced breast cancer: a phase II trial with gemcitabine. J Clin Oncol 1995; 13:2731.

Vinorelbine

| | | |
|-------------|---|------|
| Vinorelbine | 20 - 25 mg/m ² iv · 50-80 mg/m ² po | d1,8 |
| Q3w | | |

Gasparini, G et al. Vinorelbine is an active antiproliferative agent in pretreated advanced breast cancer patients: a phase II study. J Clin Oncol 1994; 12:2094.

Capecitabine

| | | |
|--------------|-------------------------------------|-------|
| Capecitabine | 800 - 1250 mg/m ² po bid | d1-14 |
| Q3w | | |

Fumoleau, P et al. Multicentre, phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. Eur J Cancer 2004; 40:536.

AC

| | | |
|------------------|--------------------------|----|
| Doxorubicin | 60 mg/m ² iv | d1 |
| Cyclophosphamide | 600 mg/m ² iv | d1 |
| Q3w | | |

Nabholtz JM et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. J Clin Oncol 2003;21:968.



EC

| | | |
|---------------------------------|--------------------------|----|
| Epirubicin | 75 mg/m ² iv | d1 |
| Cyclophosphamide | 600 mg/m ² iv | d1 |
| Q3w , or Q2W(and GCSF support) | | |

Langley RE et al. Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: United Kingdom National Cancer Research Institute Trial AB01. J Clin Oncol 2005; 23:8322.

Target therapy for Metastatic breast cancer

Trastuzumab +/- Chemotherapy

| |
|--|
| Trastuzumab 6mg/kg iv over 90 min first wk followed by 2 mg/kg iv over 30 min q3w |
|--|

Cobleigh, MA et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. J Clin Oncol 1999; 17:2639.

Bevacizumab + Chemotherapy

| | | |
|-------------|-------------|----|
| Bevacizumab | 10 mg/kg iv | d1 |
| Q2w | | |
| or | | |
| Bevacizumab | 15 mg/kg iv | d1 |
| Q3w | | |

Miller KD et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. N Eng J Med 2007; 357:2666.
Miles D et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab (BV) with docetaxel (D) or docetaxel with placebo (PL) as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO. 2008 ASCO annual meeting. LBA1011.



Lapatinib + Xeloda

| | | |
|-----------|-------------|-------|
| Lapatinib | 1250mg | |
| Xeloda | 2000mg/m(2) | d1-14 |

Lancet Oncol 2013 Jan;14(1):64-71.doi:10.1016/S1470-2045(12)70432-1.Epub 2012 Nov.

BEEP

| | | |
|-------------|-------------|----------|
| Bevacizumab | 15 mg/kg iv | d1 |
| Etoposide | 70 mg/m2/d | d2, 3, 4 |
| Cisplatin | 70 mg/m2 | d2 |

Q3w

Lu YS, et al. Bevacizumab preconditioning followed by etoposide and cisplatin (BEEP) is a highly effective treatment for brain metastases of breast cancer progressing from radiotherapy — result of a multi-center phase II study. ECC 2013:1878.



七、放射線治療原則：

Principles of radiation therapy:

Indication of breast/chest wall RT :

1.early stage breast cancer s/p BCS ; DCIS s/p lumpectomy with moderate risk

- Target : breast tissue with/without IMN & SCN
- Dose Design : 45~50Gy / 25-28 Fxs
- boost tumor bed 10-16Gy/5-8Fxs if high risk for recurrence (young age, N+, LVI+, close margin)

2.locally advanced stage s/p neoadjuvant chemotherapy followed by BCS

- Target : breast tissue + chest wall & SCN +/- IMN
- Dose Design : 45~50Gy / 25-28 Fxs then boost tumor bed 10-16Gy/5-8Fxs

3.locally advanced stage (tumor>5cm) or positive surgical lymphnodes(≥ 4 or 1-3[#])with patient had 3 risk factor (nuclear grade 2 or 3, LVI(+), ECS(+), tumor > 2cm(T2), age < 40y, ER(-))

- Target : chest wall + SCN + IMN
- Dose Design : 45~50Gy / 25-28 Fxs then boost tumor bed 10-16Gy/5-8Fxs

Indication of Axillary region RT

1.cN+ without axillary lymph node dissection / sentinel lymph node sampling

- Target : Level I, II, III axillary lymph nodes
- Dose Design : 45~50Gy / 25-28 Fxs

名詞解釋：

- Early stage breast cancer** : Stage I, II
- Locally advanced breast cancer** : Stage III, IV
- DCIS s/p lumpectomy with moderate risk** : New Van Nuys Prognostic Index Scoring System ≥ 7
- DCIS** : Ductal carcinoma in situ
- BCS** : Breast-conservative surgery
- SCN** : supra-clavicular lymph nodes
- IMN** : internal mammary lymph nodes



八、參考文獻(Reference)

1. Annals of Oncology 26(Supplement 5):v8-v30,2015 doi:10.1093/annonc/mdv298
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Breast cancer **V3 2015**.
3. American Brachytherapy Society Guidelines for APBI
4. American Society of Breast Surgeons Guidelines for APBI
5. 2009 Astro Guidelines
6. 2010 ESTRO Guidelines for PBI
7. Muss HB et al. Standard chemotherapy (CMF or AC) versus capecitabine in early-stage breast cancer (BC) patients aged 65 or older: results of CALGB/CTSU 49907. 2008 ASCO annual meeting. Abstract 507 .
8. Fisher, B et al. Treatment of axillary lymph node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: updated findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project clinical trials. J Natl Cancer Inst 2004; 96:1823 .
9. Piccart MJ et al. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. J Clin Oncol.2001; 19:3103.
10. Jones SE et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. J Clin Oncol 2006; 24:5381.
11. Weiss RB et al. Adjuvant chemotherapy after conservative surgery plus irradiation versus modified radical mastectomy. Analysis of drug dosing and toxicity. Am J Med 1987; 83:455.
12. Martin M et al. Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen d1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen d1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. Ann Oncol 2003; 14:833.
13. Bonnetterre J et al. Epirubicin increase long term survival in adjuvant chemotherapy of patients with poor prognosis, node positive, early breast cancer: 10 years follow up results of the French Adjuvant Study Group 05 randomized trial. J Clin Oncol 2005; 23:2686.
14. Sparano JA et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. N Eng J Med 2008; 358:1663.
15. Sparano JA et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. N Eng J Med 2008; 358:1663.
16. Martin M et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. N Eng J Med 2005; 352:2302 .
17. P Piedbois et al. Dose-dense adjuvant chemotherapy in node-positive breast cancer: docetaxel followed by epirubicin/cyclophosphamide (T/EC), or the reverse sequence (EC/T), every 2 weeks, versus docetaxel, epirubicin and cyclophosphamide (TEC) every 3 weeks. AERO B03 randomized phase II study. Ann Oncol. 2007; 18: 52.
18. Smith I et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomized controlled trial. Lancet 2007; 369:29.
19. Romond EH et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable Her2-positive breast cancer. N Eng J Med 2005; 353:1673
20. Chan S et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1999;17:2341.
21. Gasparini G et al. Weekly epirubicin versus doxorubicin as second line therapy in advanced breast cancer. A randomized clinical trial. Am J



- Clin Oncol 1991;14:38.
22. Bastholt L et al. Dose-response relationship of epirubicin in the treatment of postmenopausal patients with metastatic breast cancer: a randomized study of epirubicin at four different dose levels performed by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1996;14:1146.
 23. Gasparini G et al. Weekly epirubicin versus doxorubicin as second line therapy in advanced breast cancer. A randomized clinical trial. *Am J Clin Oncol* 1991;14:38.
 24. O'Brien ME et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCL versus conventional doxorubicin for first line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:440.
 25. Silver DP et al. Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1145.
 26. Harvey V et al. Phase III trial of comparing three doses of docetaxel for second-line treatment of advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:4963.
 27. Burstein, HJ et al. Docetaxel administered on a weekly basis for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:1212.
 28. Seidman AD et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all Her-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in Her-2 nonoverexpressors: Final results of Cancer and Leukemia Group B Protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008; 26:1642.
 30. Carmichael, J et al. Advanced breast cancer: a phase II trial with gemcitabine. *J Clin Oncol* 1995; 13:2731.
 31. Gasparini, G et al. Vinorelbine is an active antiproliferative agent in pretreated advanced breast cancer patients: a phase II study. *J Clin Oncol* 1994; 12:2094.
 32. Fumoleau, P et al. Multicentre, phase II study evaluating capecitabine monotherapy in patients with anthracycline- and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40:536.
 33. Nabholz JM et al. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* 2003;21:968.
 34. Langley RE et al. Phase III trial of epirubicin plus paclitaxel compared with epirubicin plus cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: United Kingdom National Cancer Research Institute Trial AB01. *J Clin Oncol* 2005; 23:8322.
 35. Cobleigh, MA et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999; 17:2639.
 36. Miller KD et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Eng J Med* 2007; 357:2666.
 37. Miles D et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab (BV) with docetaxel (D) or docetaxel with placebo (PL) as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO. 2008 ASCO annual meeting. LBA1011.
 38. Lu YS, et al. Bevacizumab preconditioning followed by etoposide and cisplatin (BEEP) is a highly effective treatment for brain metastases of breast cancer progressing from radiotherapy — result of a multi-center phase II study. *ECC* 2013:1878.
 39. *Lancet Oncol* 2013 Jan;14(1):64-71.doi:10.1016/S1470-2045(12)70432-1.Epub 2012 Nov.