

# 乳腺癌骨转移的研究进展

乔云莹<sup>1</sup>, 胡可盈<sup>1</sup>, 胡梧晗<sup>1</sup>, 黄曙光<sup>2</sup>, 刘倩蓉<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>湖北文理学院医学部, 湖北 襄阳

<sup>2</sup>湖北文理学院附属襄阳市中心医院, 湖北 襄阳

收稿日期: 2026年2月19日; 录用日期: 2026年3月12日; 发布日期: 2026年3月20日

## 摘要

乳腺癌(breast cancer, BC)是全球女性发病率最高的恶性肿瘤, 其晚期首要并发症骨转移, 是导致患者生活质量恶化与生存期缩短的关键因素。本文从发病机制、临床诊断和治疗三方面系统综述了乳腺癌骨转移领域的最新研究进展。在发病机制方面, 我们超越“种子-土壤”经典理论, 着重探讨了转移前微环境的建立、肿瘤细胞的代谢重编程与营养竞争(尤其是铁劫持新机制), 以及免疫微环境重塑, 进而阐明骨转移的多步骤适应性本质; 在临床诊断方面, 归纳了影像、病理与分子技术的联合应用; 在治疗方面, 系统梳理了从双膦酸盐、地舒单抗等基础治疗及全身抗肿瘤策略, 到中医药辅助治疗, 乃至针对铁代谢等新机制的潜在靶向策略, 并重申了多学科诊疗的核心地位。本文旨在为深入理解乳腺癌骨转移的复杂生物学过程及开发新型诊疗策略提供全面的理论参考。

## 关键词

乳腺癌, 骨转移, 转移前微环境, 代谢重编程, 铁劫持, 免疫微环境

# Research Progress in Breast Cancer Bone Metastasis

Yunying Qiao<sup>1</sup>, Keying Hu<sup>1</sup>, Wuhan Hu<sup>1</sup>, Shuguang Huang<sup>2</sup>, Qianrong Liu<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Health Science Center, Hubei University of Arts and Science, Xiangyang Hubei

<sup>2</sup>Xiangyang Central Hospital Affiliated to Hubei University of Arts and Science, Xiangyang Hubei

Received: February 19, 2026; accepted: March 12, 2026; published: March 20, 2026

## Abstract

Breast cancer (BC) is the most prevalent malignancy among women globally, and its major complication

\*通讯作者。

of advanced disease is bone metastasis, which is a key factor leading to the deterioration of patients' quality of life and shortened survival. This article systematically reviews the latest research progress in the field of breast cancer bone metastasis from three aspects: pathogenesis, clinical diagnosis and treatment. In terms of pathogenesis, we went beyond the classic theory of "seed-and-soil" and focused on the establishment of the pre-metastatic microenvironment, metabolic reprogramming and nutritional competition of tumor cells (especially the new mechanism of iron hijacking), and the remodeling of the immune microenvironment, and then elucidated the multi-step adaptive nature of bone metastasis. In terms of clinical diagnosis, the combined application of imaging, pathology and molecular technology is summarized. In terms of treatment, this paper systematically sorts out the potential targeting strategies from basic treatments such as bisphosphonates and denosumab and systemic anti-tumor strategies, to adjuvant therapy of traditional Chinese medicine, and even targeting new mechanisms such as iron metabolism, and reaffirms the core position of multidisciplinary diagnosis and treatment. This review aims to offer a comprehensive theoretical reference for understanding the complex biological process of breast cancer bone metastasis and developing new diagnosis and treatment strategies.

## Keywords

Breast Cancer, Bone Metastases, Pre-Metastatic Microenvironment, Metabolic Reprogramming, Iron Hijacking, Immune Microenvironment

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

乳腺癌位居女性恶性肿瘤首位, 是全球女性癌症相关发病及死亡主要原因之一[1]。肿瘤转移是导致患者预后不良的首要驱动因素[2], 而骨骼是晚期乳腺癌最常累及的核心靶器官, 发生率可高达 70%至 90% [3] (p. 2)。骨转移灶常引发顽固性疼痛、病理性骨折及神经压迫性功能障碍等一系列严重骨相关事件[4], 极大损害了患者的自主活动能力与生存质量。

乳腺癌骨转移的机制研究基于 Stephen Paget 的“种子与土壤”假说([4] p. 2, [5] p. 2), 逐步建立起以肿瘤细胞与骨基质细胞(破骨细胞、成骨细胞)相互作用为核心的“恶性循环”模型。该模型虽成功指导了双膦酸盐与地舒单抗等药物的开发并改善了临床结局([6] p. 2, [7]), 但难以完全解释骨转移的全过程及其高度器官特异性。随着研究的深入, 新兴理论不断拓展认知边界: 转移前微环境理论指出, 原发肿瘤可系统性改造远处骨骼微环境以利于转移定植[5]; 代谢重编程与“铁劫持”机制的发现, 揭示了肿瘤细胞通过获取铁死亡抗性策略在骨微环境中存活的新路径[8]; 此外, 肿瘤细胞通过深度重塑免疫微环境以实现免疫逃逸, 已成为当前研究的前沿与热点[6] (p. 2)。

在临床诊疗实践中, 影像学、病理学与分子生物学技术的融合日趋完善, 持续推动着诊断效能的提升; 治疗涵盖基础骨保护治疗、全身系统治疗、中医药辅助及针对铁死亡等新机制的靶向策略, 并强调多学科协作(MDT)。未来发展有赖于诊断新技术(如机器学习模型)与治疗新策略(如基于新机制的靶点)的深度融合与协同推进。

本综述系统梳理了乳腺癌骨转移的发病机制和临床诊断与治疗方面的最新突破, 着重探讨了经典认知与前沿发现的交叉与融合, 以期为推动该领域的创新研究及优化临床实践路径提供坚实的理论框架。

## 2. 乳腺癌骨转移的发生机制与调控

### 2.1. 危险因素

乳腺癌骨转移的发生由临床病理、分子及系统层面因素共同驱动。明确这些危险因素是实现早期风险分层与精准干预的前提。

从临床病理因素来看，患者特征(年龄、种族)、肿瘤自身特性(原发灶大小、组织学分级等)及疾病进展指标(腋窝淋巴结转移、肿瘤标志物水平等)，均是经大规模临床研究证实的独立危险因素[9]-[12]。

在分子生物学层面，分子亚型的差异对骨转移倾向影响显著，Luminal A 型、Luminal B 型(激素受体阳性)是骨转移的首要高危亚型；骨唾液酸蛋白(BSP)、HER2、Ki-67 等关键分子的表达水平，也与骨转移风险存在密切的关联关系。各类危险因素的具体分类、指标及细节说明，详见表 1。

Table 1. Risk classification table for bone metastasis in breast cancer

表 1. 乳腺癌骨转移危险因素分类表

一级分类	二级指标	具体内容及说明
患者特征	人口学因素	年龄 > 60 岁；黑种人种族
肿瘤特性	原发灶相关指标	1. 原发肿瘤体积大(T 分期高) 2. 组织学分级低(I-II 级) 3. 存在脉管癌栓 4. 原发灶未行手术治疗
疾病进展指标	转移及生化标志物	1. 腋窝淋巴结转移(转移数目多、N 分期高) 2. 血清肿瘤标志物升高(CA153、CA125) 3. 血清碱性磷酸酶(ALP)水平升高
分子亚型	亚型相关性	Luminal A 型、Luminal B 型(激素受体阳性)为骨转移首要危险因素，风险显著高于 HER2 富集型、三阴性亚型
关键分子标志物	蛋白表达水平	1. 骨唾液酸蛋白(BSP)：原发肿瘤阳性表达与骨转移风险密切相关 2. HER2：与骨转移关联尚存争议，多数研究认为阳性提示更高转移风险 3. Ki-67：高表达提示肿瘤增殖活跃，转移风险增加

### 2.2. 经典理论与核心机制

癌细胞转移的核心在于其与靶器官微环境之间复杂而动态的相互作用，这一过程由多种细胞因子、生长因子和信号通路协同调控，共同塑造了利于肿瘤定植与增殖的“土壤”[13]。目前，主要有三种经典学说阐释了实体瘤骨转移机制，如图 1 所示：“种子与土壤”假说、“恶性循环”学说及“肿瘤细胞表型可塑性”理论。

随着研究的深入，新视角如“转移前微环境形成”、“代谢编程与营养竞争”及“免疫微环境重塑”等，正不断丰富与拓展上述经典理论。“种子与土壤”假说由 Paget 于 1889 年提出，该假说认为转移需要特定的“种子”(癌细胞)寻找到适宜的“土壤”(转移部位)，其本质在于靶器官生态位提供了必要的支持条件[14] (p. 4)。在此基础上，“恶性循环”学说从分子层面进行了延伸与深化，其核心是一个自我强化的正反馈循环：浸润至骨骼的肿瘤细胞分泌如 PTHrP [14]等因子激活破骨细胞，导致骨基质降解；随后，储存于骨基质中的生长因子(如 TGF- $\beta$ )被大量释放，进而反哺肿瘤细胞，促进其进一步增殖并分泌更

多破骨活性因子。近期研究还揭示，破骨细胞能直接分泌 IL19 [15] (p. 4) 等信号分子，通过激活肿瘤细胞内的 JAK1-STAT3 通路直接驱动其增殖，为这一循环增添了新的关键环节[15] (p. 4)。“肿瘤表型可塑性”理论则强调了扩散至骨骼的肿瘤细胞所具备的强大适应能力，即能够在不同细胞状态(如上皮样、间充质样和休眠状态)之间进行可逆转变[16]。通过发生间充质-上皮转化(MET)、获得干细胞特性或进入休眠等方式，肿瘤细胞得以适应微环境，从而实现成功定植、免疫逃逸乃至远期复发[17]。

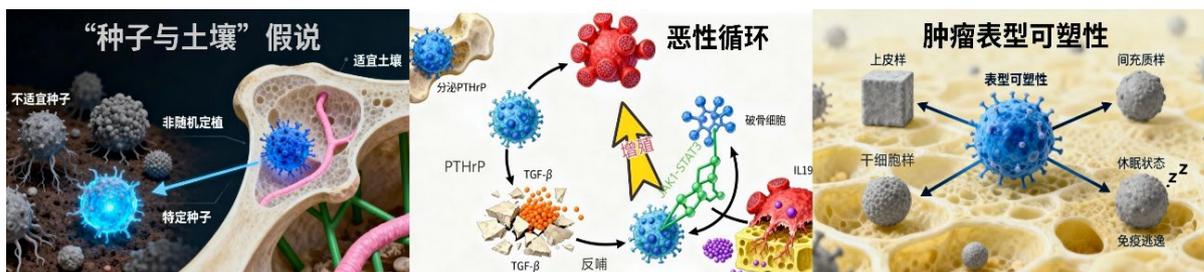


Figure 1. Three classic theories  
图 1. 三种经典学说

### 2.3. 经典与新兴理论的融合

#### 2.3.1. 转移前微环境的动态调控

乳腺癌骨转移前微环境的形成，是“种子”能动塑造“土壤”的标志性过程[18] (p. 4)，肿瘤源性外泌体则是介导这一远程改造的核心枢纽，它通过运载整合素(如 ITGβ3/ITGα3)、miRNA (如 miR-21)等活性物质，被破骨前体细胞摄取，进而上调破骨相关基因(ACP5, c-Fos, Ctsk)，破坏骨稳态，为转移定植奠定基础([18] p.4, [19]-[21])。代谢与分子通路的调控同样至关重要。乳腺癌细胞可在骨转移前建立高血糖微环境，并在此后持续增强糖代谢，构成一个可被靶向的代谢漏洞[22] (p. 4)。在三阴性乳腺癌(TNBC)中，雄激素受体(AR)与 c-Myc 通过诱导 MMP13 表达，驱动巨噬细胞向破骨细胞分化，揭示了该亚型骨转移的特异性机制[23]。因此，如图 2 所示，转移前微环境的形成是一个多机制协同的动态过程。这一认知不仅深化了经典理论，更为开发以外泌体 miRNA ([20] p. 4, [24])为代表的早期诊断标志物和预防性干预策略提供了新思路。

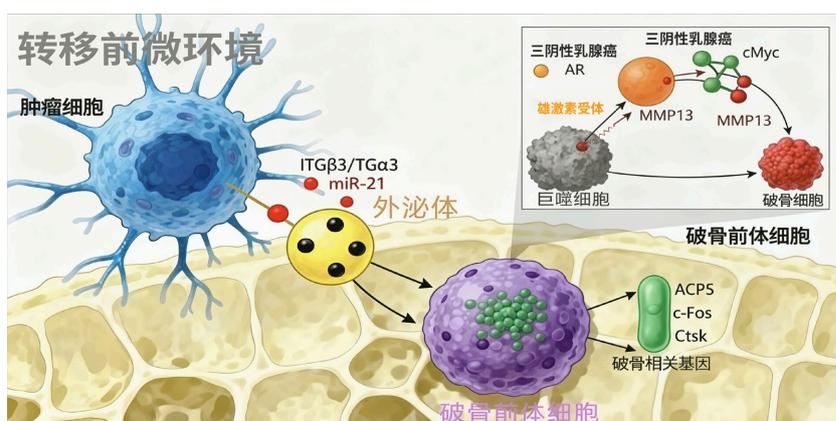


Figure 2. Schematic diagram of the pre-metastatic microenvironment  
图 2. 转移前微环境示意图

#### 2.3.2. 代谢重编程与营养竞争

在乳腺癌骨转移过程中，肿瘤细胞通过多维度的代谢重编程(详见图 3)，展现出主动适应并重塑骨骼

“土壤”的强大能力。其核心策略之一是“铁劫持”：癌细胞可靶向“劫持”作用骨髓中 VCAM1<sup>+</sup>CD163<sup>+</sup>CCR3<sup>+</sup>巨噬细胞([25] p. 5, [26] p.5, [27] p.5)。这类巨噬细胞本负责向红细胞前体供应铁，而癌细胞利用 ferroportin-CD71 轴竞争性掠夺铁元素，引发贫血[25] (p. 5)。随后，在低氧骨骼微环境中，癌细胞利用铁资源启动红细胞拟态，通过内源性表达 HBB 和合成血红蛋白来增强生存能力[3] (p. 5)。

“铁劫持”机制的研究揭示了癌症治疗中的一个经典两难困境：肿瘤和正常细胞(尤其是红细胞)对铁元素的共同依赖。这对传统的贫血管理策略提出了警示：对于已发生或高风险骨转移的乳腺癌患者，盲目、无差别的全身补铁，在理论上可能滋养肿瘤细胞并促进其进展[28] (p. 7)。临床实践的复杂性也印证了这一困境，例如在乳腺癌化疗诱导贫血的铁剂治疗研究(GeparOcto 试验)发现，积极的静脉补铁方案并未显示出相较于个体化医生选择方案的显著优势[29]。这表明，面对肿瘤相关的贫血，简单的“缺铁即补”模式可能难以取得最佳疗效。因此，“铁劫持”机制的深入认识，正推动着临床管理思维从传统的“补铁”向更精细的“调铁”范式转变[30]——从无差别地纠正贫血，转向精细管理全身与肿瘤局部微环境的铁稳态。未来的临床路径需要侧重于对铁稳态的精准管理，例如对骨转移患者进行更严格的铁代谢指标(如铁蛋白、可溶性转铁蛋白受体)监测，积极推动靶向铁转运轴或铁激活前药等创新疗法的临床研究，以期从根本上解决铁剥夺与贫血管理之间的矛盾。

值得注意的是，HBB 的高表达与人类乳腺癌骨转移风险升高密切相关[27] (p. 5)，提示该分子在贫血与肿瘤进展中的双重作用。此外，癌细胞还远程塑造高血糖微环境并强化糖酵解以满足其能量需求([31] p. 5, [32])。由此，新兴的干预策略应运而生，例如通过 CRISPRa 基因编辑技术改造脂肪细胞，使其从能量储存者转变为“代谢竞争者”来消耗微环境中的营养物质，从而抑制肿瘤生长[33][34]。这些发现共同揭示，乳腺癌细胞通过多维度代谢策略实现营养掠夺与环境适应，也为针对骨转移及其并发症(如贫血)的干预策略提供了新靶点。

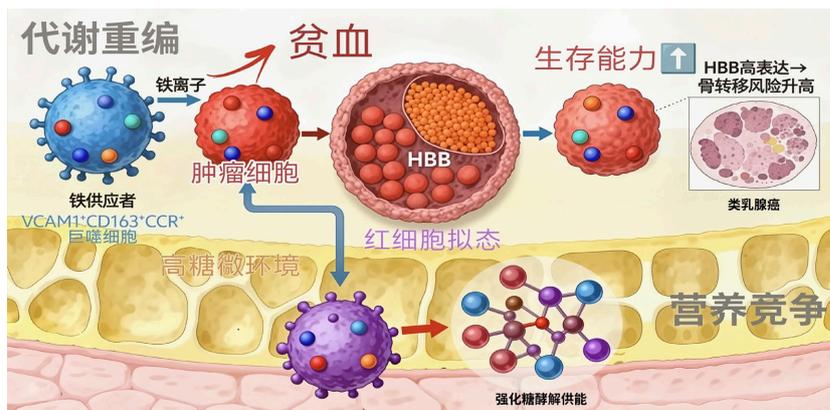


Figure 3. Multidimensional metabolic reprogramming of tumor cells

图 3. 肿瘤细胞的多维度代谢重编程

### 2.3.3. 免疫微环境的深度重塑

乳腺癌骨转移进程中，免疫微环境的深度重塑是导致免疫治疗抵抗的核心因素(如图 4)。研究表明，破骨细胞来源的骨桥蛋白(OPN)在循环中可远程作用于骨外肿瘤病灶[35] (p. 5)，显著抑制 CD8<sup>+</sup>T 细胞的募集与功能；尤为关键的是，它会特异性耗竭对免疫检查点抑制剂(ICB)疗效至关重要的 CD8<sup>+</sup>TCF1<sup>+</sup>前体细胞池，从而在整体水平上削弱机体的抗肿瘤免疫应答([35] p. 6, [36] p. 6, [37] p. 6)。在局部骨转移灶内，免疫抑制的形成则呈现多细胞、多通路协同作用的特征。例如，肿瘤细胞分泌的 DKK1 可诱导中性粒细胞呈现未成熟表型，后者通过 CKAP4-STAT6 信号轴高表达 CHI3L3 蛋白，进而强烈抑制 CD8<sup>+</sup>T 细胞的

免疫功能, 导致治疗失败[38]。此外, 该微环境还大量富集髓源性抑制细胞(MDSC) [39], 并伴随 T 细胞上 TIGIT 等抑制性受体的上调, 共同构筑了一个高度免疫抑制的生态位[40]。综上, 乳腺癌骨转移的“恶性循环”已超越了经典的“肿瘤 - 破骨细胞 - 生长因子”轴, 演进为一个由肿瘤细胞、破骨细胞及多种免疫细胞共同参与、以持续性深度免疫抑制为核心特征的“恶性免疫循环”体系([36] p. 6, [37] p. 6)。

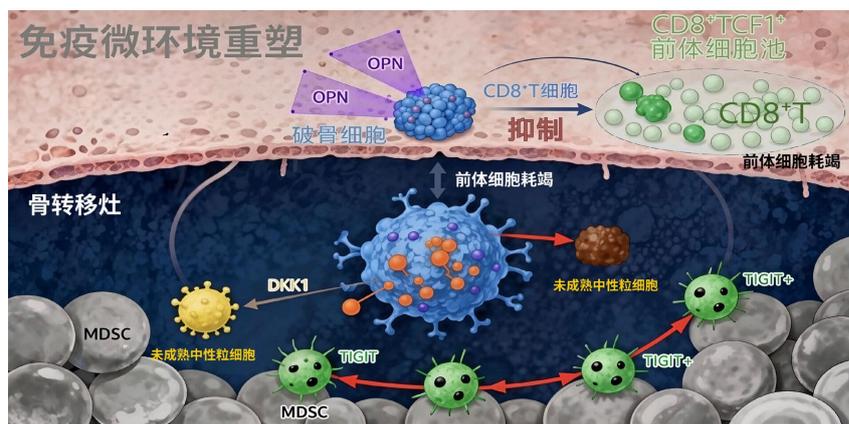


Figure 4. Mechanism of immune microenvironment remodeling  
图 4. 免疫微环境重塑机制

### 3. 乳腺癌骨转移的诊断

#### 3.1. 乳腺癌骨转移的影像学诊断

乳腺癌骨转移的诊断包含影像、病理、分子生物学三方面, 其中影像学为筛查与诊断的最主要手段[41] (p. 6)。

常用的骨放射性核素显像(ECT)成熟、低成本、敏感度高且能早期诊断, 但特异性低、对纯溶骨性转移不敏感, 易呈现假阳性或假阴性[3] (p. 6); PET-CT 则更有效。X 线特异度高但对早期病灶不敏感, CT 可弥补此不足[3] (p. 6)。MRI 是评估骨髓内浸润的首选, 识别高危或乳腺致密者病变优于 X 线[31] (p. 6), 但评估骨组织完整性不及 CT [42] (p. 6)。Qi 等人的研究表明, 放射组学可提取分析人眼不可见的定量图像特征, 或成未来方向[41] (p. 6)。

#### 3.2. 乳腺癌骨转移的病理学诊断

病理诊断是确认肿瘤性质的金标准[3] (p. 6)。它以活检技术为核心, 结合影像学提高准确性, 并以生物标志物为辅助, 形成多维度诊断体系。临床上采集肿瘤样本进行病理学检查的活检技术包括: 细针穿刺活检(fine-needle aspiration biopsy, FNAB)、穿刺针活检(core needle biopsy, CNB)或开放活检(open biopsy, OB), 其中 OB 是一种手术治疗方法。FNAB 具有较高灵敏度、特异度, 当有足够组织样本的情况下, 诊断准确率可达 83.5%。CNB 并发症少、风险低、成本低和准确性高于 FNAB 的优点使其成为原发肿瘤不明时组织病理检查的首选方法。OB 虽有最高敏感度, 但其直接获取生物组织的手术方法使之需在手术室进行, 且存在术后出血、感染的风险[42] (p. 7)。活检需与影像学结合, 若 CNB 阴性但影像学提示骨改变, 则需进一步行 OB [42] (p. 7)。另外, 若原发灶和转移灶的受体状态不一致, 则需格外关注, 便于及时调整和优化治疗方案[3] (p. 7)。

#### 3.3. 乳腺癌骨转移的分子生物学诊断

分子生物学评估是诊断乳腺癌骨转移的辅助手段, 常和病理及影像学诊断相协同, 其评估包括反映

溶骨代谢水平和成骨性代谢水平的标志物评估[3] (p. 7)。

### 3.3.1. 以 miRNA 为诊断相关标志物

最新研究表明, miRNA 可单独用作骨转移诊断的生物标志物。其稳定性高、检测便捷的优势, 是使之成为乳腺癌骨转移分子生物学诊断的重要原因[43]。在“种子-土壤”互动机制及其相关分子中, 外泌体携带的 miR-19a、miR-20a-5p 分子可作为诊断靶点。前者在 ER+ 乳腺癌骨转移患者中与骨基质整合素结合唾液蛋白(IBSP)共同高表达, 促进破骨细胞生成从而促进骨微环境形成构建, 后者则诱导破骨细胞分化。通过液体活检为二者做出监测, 可作为影像学 and 病理学方法的协助手段为 ER+ 乳腺癌骨转移的确认和深入提供依据([22] p. 7, [44] p. 7)。此外, 检测促进骨分化破骨前细胞摄取外泌体表面富含的 ITGβ3 和 ITGα3 可作为乳腺癌骨转移的诊断标志物[44] (p. 7)。

### 3.3.2. 检测铁代谢、糖代谢关键分子作为诊断依据

在乳腺癌细胞主导和影响的微环境中, 乳腺癌细胞通过 ferroportin-CD71 铁转运轴竞争性掠夺 VCAM1<sup>+</sup>CD163<sup>+</sup>CCR3<sup>+</sup>巨噬细胞的铁资源, 使得 β-珠蛋白(HBB)在骨转移灶中的高表达, 同时引起患者贫血, 此结果可以协助诊断乳腺癌骨转移([28] p. 7, [44] p. 7)。Han 等人研究表明, 在骨骼低氧环境中, 获铁癌细胞会激活红细胞拟态程序, 内源性表达 HBB 并启动血红蛋白合成通路, HBB 表达的升高可作为骨转移诊断的潜在分子标志[28] (p. 7)。此外, 三阴性乳腺癌中 LAR 亚型的铁死亡相关通路活跃, GPX4 表达异常也可间接反映铁代谢紊乱, 提示骨转移风险([44] p. 7, [45] p. 7)。

另外, 糖代谢相关指标如己糖激酶 2 (HK2)的改变, 提示其表达水平与肿瘤细胞活性及骨转移相关联, 未来可能成为伴随铁代谢检测的另一指标作为早期诊断的参考[45] (p. 7)。同时, 血清中骨转换标志物(如 BALP、P1NP、CTX)与糖代谢异常存在关联, 联合检测可提升诊断的准确性[44] (p. 7)。

### 3.3.3. 早期诊断的关键标志物: 循环肿瘤细胞与其核酸

Jiang 等人通过研究发现, 循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)和循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA)是乳腺癌骨转移早期诊断的重要标志之一。使用液体活检对 ctDNA 进行检测, 或对 CTCs 进行免疫荧光分析, 可无创地评估转移灶的雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2)状态[46]。值得一提的是, CTCs 作为潜在预测因子, 形成的细胞簇使其转移能力在原本的基础上大大提升。且通过检测 PIK3CA 等 ctDNA 的特异性突变可以进一步评估肿瘤的转移风险。ER、PR 阳性、HER2 高表达的患者, 其骨转移发生率更高[44] (p. 7)。而 HER2 低表达的患者, 其骨转移更依赖于激素受体状态, 其鉴别情况尚不明确[47]。

### 3.3.4. 基于机器学习的骨转移风险预测模型

随着人工智能的发展, 机器学习在乳腺癌骨转移的风险预测中展现重要价值。其通过整合多维度临床特征构建预测模型评估骨转移风险的能力, 使其为乳腺癌骨转移的诊断提供全新的量化工具。Ouyang 等人基于美国 SEER 数据库, 利用极限梯度提升(XGBoost)算法构建了乳腺癌骨转移预测模型, 该模型整合了种族、病理学分级、ER/PR/HER2 状态、N 分期、肺转移、化疗、手术等 10 项临床特征, 通过 5 折交叉验证与外部验证, 表现出较高的预测性能(AUC > 0.8) [48]。基于该模型开发的网络计算器, 可通过输入患者临床特征实时计算骨转移概率, 实现动态风险可视化。例如, 一名白种人、ER/PR 阳性、HER2 阴性、N0 期、无肺转移、未接受放疗但已手术的乳腺癌患者, 其骨转移风险约为 75.48%。

该模型在骨转移预测及诊断中的优势在于其能够处理复杂非线性关系, 识别传统统计学方法难以捕捉的风险模式。不仅提升了临床操作的便捷性, 也为尽早干预提供了依据。未来, 若能将分子标志物(如

miRNA、ctDNA、铁代谢指标等)纳入模型中,与影像学协同应用,则有望建立更精准的诊断体系。

表 2 较为清晰地展示了乳腺癌骨转移各类诊断方法的优缺点、成本效益以及推荐应用场景。

**Table 2.** Comparison of various diagnostic methods for breast cancer bone metastasis

**表 2.** 乳腺癌骨转移各类诊断方法的对比

检查方式	优点	缺点	成本效益	推荐应用场景
ECT	技术成熟,成本低,敏感度高	特异性低,对纯溶骨性转移不敏感,易出现假阳性/假阴性	成本低,临床普及度高	常规早期初步排查
CT	显示骨组织细节,弥补 X 线对早期病灶不敏感的不足	对骨髓内浸润的评估能力不及 MRI	成本中等,精准度较高	对可疑病灶进一步确诊、骨组织完整性评估
MRI	评估骨髓内浸润的首选方法	评估骨组织完整性的能力不及 CT	成本偏高	早期骨转移、骨髓浸润精准评估,高危/乳腺致密患者筛查
PET-CT	灵敏度与特异性高,适用于全身诊断	辐射剂量较高	成本高,为高端精准检查手段	疑难病例确诊、其余检测矛盾时的验证、全身精准分期
液体活检 (CTCs/ctDNA/miRNA)	便捷,可实现早期预警与动态监测,同时辅助分型	无解剖定位功能,无法单独确诊;部分指标标准化不足	成本较高	影像及病理学的辅助诊断、早期转移预警、疗效动态监测、受体状态与分子特征评估

## 4. 乳腺癌骨转移的治疗

### 4.1. 乳腺癌骨转移的治疗概述

乳腺癌骨转移的治疗已发展为融合临床治疗 - 前沿探索 - 支持辅助的综合体系。临床治疗以骨保护剂、镇痛药物及全身抗肿瘤治疗为核心。骨保护药物(双膦酸盐、地诺单抗)可有效降低骨相关事件风险并缓解骨痛[49]。镇痛药物主要有非甾体抗炎药和麻醉性镇痛药[50]。全身性抗肿瘤包括内分泌治疗、化疗以及针对 HER2、CDK4/6、PARP、PI3K/AKT/mTOR 等靶点的药物[51]。局部治疗则依赖化疗与手术[52]。前沿研究主要围绕两大方向:一是靶向溶骨性“恶性循环”,通过抑制 SRC、RON、FAK 等激酶或阻断 TGF- $\beta$ 、Jagged1/Notch、整合素等信号通路,以干扰破骨细胞活化及肿瘤生长;二是针对播散肿瘤细胞的骨定植与休眠,通过干预 CXCR4/CXCL12 轴、E-选择素等抑制归巢,或调控 TSP1、Notch 等通路以维持休眠状态[53] (p. 8)。此外,靶向药物递送系统可提升药物稳定性与疗效[54]、细胞疗法、纤毛疗法等也为精准干预提供了新途径[55]。PD-1 免疫疗法因具有抑制破骨细胞生成的作用,在防治骨破坏与缓解骨痛方面展现出潜力[56]。但其临床价值仍需进一步验证[53] (p. 8)。人工智能在靶点预测、药物设计、蛋白结构分析与疗效评估中作用显著,未来有望成为药物研发的关键工具[57][58]。中医药治疗通过“通络温阳、消痰化痰”缓解骨痛,并以“调补肝肾、填精壮骨”进行整体调理,已是重要的辅助治疗手段[59]。

### 4.2. 基于铁“劫持”机制下的治疗

铁死亡作为一种铁依赖性的程序性细胞死亡方式,在乳腺癌骨转移中通过铁代谢失调发挥关键作用,乳腺癌细胞常表现出转铁蛋白受体 1 过表达和铁转运蛋白下调,导致细胞内铁积累并引发脂质过氧化物堆积,并通过芬顿反应产生活性氧促发铁死亡[60] (p. 9)。治疗策略上,铁死亡诱导剂如 erastin 和 RSL3 可通过抑制 GPX4 或 SystemXC-功能增强脂质过氧化,铁螯合剂能减少胞内铁,逆转骨转移化疗耐药[61][62];纳米递送系统可靶向骨微环境,提高铁死亡治疗的特异性与效果[63] (p. 9),联合免疫治疗还能激活 CD8<sup>+</sup> T 细胞应答,协同抑制骨转移进展[64]。尽管铁死亡疗法在克服肿瘤耐药和抑制转移方面前景广阔,

但骨组织靶向效率和正常组织保护仍需提升,未来应重点开发骨微环境特异性载体并验证铁死亡生物标志物([60] p. 9, [63] p. 9)。

### 4.3. 多学科综合治疗

肿瘤多学科诊疗模式以外科牵头,联合内科、放疗科等多学科专家,为患者制定个体化综合治疗方案,可显著提高生存率与生活质量。目前我国该模式仍处于起步阶段,标准化建设面临诸多挑战,发展尚不完善[65]。

### 4.4. 基于分子分型的骨转移治疗

Luminal 型(HR+/HER2-)骨转移发生率最高,以成骨性/混合性为主,一线首选 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗[66] (p. 9); HER2 富集型以溶骨性骨转移为主,亚洲人群脑转移风险更高,一线采用帕妥珠单抗 + 曲妥珠单抗 + 多西他赛,不耐受紫杉类的 HR+/HER2+患者可更换为双靶联合内分泌治疗[66] (p. 9); 三阴性乳腺癌溶骨性骨转移突出、恶性度高,亚洲年轻患者多见,一线需分层治疗,PD-L1 阳性(CPS $\geq$ 1)用帕博利珠单抗联合化疗, BRCA1/2 突变者首选奥拉帕利或其他拉唑帕利单药([66] p. 9, [67])。针对 HR+患者 CDK4/6 抑制剂耐药后,需通过转移灶活检或 ctDNA 检测明确 ESR1、PIK3CA 等耐药突变([44] p. 9, [66] p. 9)。

## 5. 总结与展望

近年来,乳腺癌骨转移在机制、诊断、治疗上均取得重要进展。机制上揭示了转移前微环境、代谢重编程及免疫微环境重塑等;诊断形成影像、病理、分子检测相结合的综合体系,机器学习提高了风险预测精度;治疗构建了传统治疗、靶向治疗、中医药的多维度方案,并提出铁死亡靶向与多学科诊疗新模式。

但目前仍存在靶向效率低、免疫治疗证据不足、铁死亡疗法副作用大等问题。未来需进一步阐明分子机制、发掘高特异性标志物、研发新型靶向药物、完善精准治疗,推动多学科综合诊疗规范化,以改善患者预后。

## 基金项目

2025 年湖北文理学院大学生创新创业训练计划项目:乳腺癌骨转移的风险因素评估研究(X202510519140)。

## 参考文献

- [1] Wu, C., Li, M., Meng, H., Liu, Y., Niu, W., Zhou, Y., *et al.* (2019) Analysis of Status and Countermeasures of Cancer Incidence and Mortality in China. *Science China Life Sciences*, **62**, 640-647. <https://doi.org/10.1007/s11427-018-9461-5>
- [2] Muss, H.B., Polley, M.C., Berry, D.A., Liu, H., Cirincione, C.T., Theodoulou, M., *et al.* (2019) Randomized Trial of Standard Adjuvant Chemotherapy Regimens versus Capecitabine in Older Women with Early Breast Cancer: 10-Year Update of the CALGB 49907 Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 2338-2348. <https://doi.org/10.1200/jco.19.00647>
- [3] 郭卫. 乳腺癌骨转移临床诊疗专家共识[J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(13): 660-669.
- [4] Hart, I.R. and Fidler, I.J. (1980) Role of Organ Selectivity in the Determination of Metastatic Patterns of B16 Melanoma. *Cancer Research*, **40**, 2281-2287.
- [5] Coronado-Alvarado, C.D. and Astiazaran-Garcia, H. (2025) Defining the Tumor-Bone Axis: The Role of Extracellular Vesicles in a Crucial Exchange Route for Breast Cancer Development and Progression. *Clinical & Experimental Metastasis*, **42**, Article No. 59. <https://doi.org/10.1007/s10585-025-10377-8>
- [6] 良医汇肿瘤资讯. 陈雷教授: 恶性肿瘤骨转移临床诊疗策略的深度解析与前沿思考[EB/OL]. 2025-07-24. [https://mp.weixin.qq.com/s?\\_\\_biz=MjM5Nzc4MDk2MA==&mid=2651233027&idx=5&sn=9a111399fc7add41dc59d](https://mp.weixin.qq.com/s?__biz=MjM5Nzc4MDk2MA==&mid=2651233027&idx=5&sn=9a111399fc7add41dc59d)

- [ace92b24a7a&chksm=bc534dd7146def66441965526cd81257f60f849f11f4bfb28fad825615531b796b2c02e9cb72#rd](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.155257), 2026-01-20.
- [7] 黄香, 刘谦, 吴昕煜, 金楠, 殷咏梅. 地舒单抗对比唑来膦酸治疗乳腺癌骨转移的疗效和安全性: 一项倾向评分匹配队列研究[J]. 实用肿瘤杂志, 2024, 39(6): 542-548.
- [8] Li, B., Chen, Z., Zhang, Z., Liu, H., Han, D., Yang, H., *et al.* (2024) Zuogui Pill Disrupt the Malignant Cycle in Breast Cancer Bone Metastasis through the Piezo1-Notch-1-GPX4 Pathway and Active Molecules Fishing. *Phytomedicine*, **123**, Article ID: 155257. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.155257>
- [9] 王晶晶, 王巍东, 王梦雨, 刘晓梅, 张清琴. 外周血指标与晚期乳腺癌患者骨转移的相关因素分析[J]. 医药论坛杂志, 2024, 45(15): 1647-1650+1657.
- [10] 单世胜, 王华龙, 王飞, 王健雄, 王冰. NLR 联合血清 CA15-3、NGF、BSP 对三阴性乳腺癌患者术后发生骨转移的预测价值[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(10): 1369-1373.
- [11] 张维, 刘辉, 姜俊杰, 贾正艳, 王文杰, 杨云云. 乳腺癌骨转移患者血清肿瘤标志物的表达及意义[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(18): 43-47.
- [12] 张振伟, 孙家和, 张立功, 钱军. 乳腺癌骨转移病人危险因素及预后因素分析[J]. 临床外科杂志, 2021, 29(3): 243-247.
- [13] Li, Y., Liu, F., Cai, Q., Deng, L., Ouyang, Q., Zhang, X.H., *et al.* (2025) Invasion and Metastasis in Cancer: Molecular Insights and Therapeutic Targets. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **10**, Article No. 57. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02148-4>
- [14] Venetis, K., Piciotti, R., Sajjadi, E., Invernizzi, M., Morganti, S., Criscitiello, C., *et al.* (2021) Breast Cancer with Bone Metastasis: Molecular Insights and Clinical Management. *Cells*, **10**, Article 1377. <https://doi.org/10.3390/cells10061377>
- [15] 中国科学院. 研究人员揭示破骨细胞直接刺激肿瘤对肺癌骨转移的机制[EB/OL]. [https://english.cas.cn/newsroom/research\\_news/life/202209/t20220923\\_320717.shtml](https://english.cas.cn/newsroom/research_news/life/202209/t20220923_320717.shtml), 2026-01-20.
- [16] Jehanno, C., Vulin, M., Richina, V., *et al.* (2022) Phenotypic Plasticity during Metastatic Colonization. *Trends in Cell Biology*, **32**, 854-867. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0962892422000794>
- [17] Han, Y. and Kang, Y. (2024) Phenotypic Plasticity—Implications for Tumours in Bone. *Journal of Bone Oncology*, **45**, Article ID: 100592. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2024.100592>
- [18] 生物通. 温肾壮骨方通过抑制肿瘤外泌体诱导的骨转移前微环境形成阻断乳腺癌骨转移的机制研究[EB/OL]. <https://www.ebiotrade.com/newsf/2025-6/20250617051602195.htm>, 2026-01-20.
- [19] Rahim, F., Hajizamani, S., Mortaz, E., Ahmadzadeh, A., Shahjahani, M., Shahrabi, S., *et al.* (2014) Molecular Regulation of Bone Marrow Metastasis in Prostate and Breast Cancer. *Bone Marrow Research*, **2014**, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2014/405920>
- [20] Yuan, X., Qian, N., Ling, S., Li, Y., Sun, W., Li, J., *et al.* (2021) Breast Cancer Exosomes Contribute to Pre-Metastatic Niche Formation and Promote Bone Metastasis of Tumor Cells. *Theranostics*, **11**, 1429-1445. <https://doi.org/10.7150/thno.45351>
- [21] Zhao, S., Mi, Y., Guan, B., Zheng, B., Wei, P., Gu, Y., *et al.* (2020) Tumor-Derived Exosomal miR-934 Induces Macrophage M2 Polarization to Promote Liver Metastasis of Colorectal Cancer. *Journal of Hematology & Oncology*, **13**, Article No. 156. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00991-2>
- [22] Yang, T., Li, W., Huang, T. and Zhou, J. (2023) Genetic Testing Enhances the Precision Diagnosis and Treatment of Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 16607. <https://doi.org/10.3390/ijms242316607>
- [23] Van Baelen, K., Geukens, T., Maetens, M., Tjan-Heijnen, V., Lord, C.J., Linn, S., *et al.* (2022) Current and Future Diagnostic and Treatment Strategies for Patients with Invasive Lobular Breast Cancer. *Annals of Oncology*, **33**, 769-785. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.006>
- [24] 刘子钰. LSD1 通过调控外泌体 miRNA 分选重塑乳腺癌骨转移前微环境的机制研究[D]: [博士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2023.
- [25] 腾讯网. 癌细胞是个“偷铁贼”! 康毅滨团队 Cell 论文揭示, 为何癌症骨转移常导致贫血[EB/OL]. 2025-09-04. <https://news.qq.com/rain/a/20250904A044LU00>, 2026-01-20.
- [26] 澎湃新闻. 《细胞》: 癌症贫血新机制! 科学家发现, 骨转移乳腺癌细胞会劫持辅助造血的巨噬细胞, 偷吃成红细胞的铁[EB/OL]. [https://www.thepaper.cn/newsDetail\\_forward\\_31644676](https://www.thepaper.cn/newsDetail_forward_31644676), 2026-01-20.
- [27] 为了生存, 癌细胞竟会模仿血细胞! 《细胞》揭示肿瘤骨转移为何总伴贫血[EB/OL]. [https://www.sohu.com/a/www.sohu.com/a/931892558\\_121948410](https://www.sohu.com/a/www.sohu.com/a/931892558_121948410), 2026-01-20.
- [28] Han, Y., Sarkar, H., Xu, Z., Lopez-Darwin, S., Wei, Y., Hang, X., *et al.* (2025) Tumors Hijack Macrophages for Iron Supply to Promote Bone Metastasis and Anemia. *Cell*, **188**, 6335-6354.e26. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.08.013>

- [29] Tesch, H., Loibl, S., Kast, K., Jackisch, C., Möbus, V., Buchen, S., *et al.* (2019) Chemotherapy (CT)-Induced Anaemia in Patients (pts) Treated with Dose-Dense Regimen: Results of the Prospectively Randomised Anaemia Substudy from the Neoadjuvant GeparOcto Study. *Annals of Oncology*, **30**, v65-v66. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz240.020>
- [30] Mansour, G.K., Hajjar, A.W. and Sajid, M.R. (2025) Therapeutic Targeting of the Hepcidin-Ferroportin Axis and Erythropoietic Modulators: A Narrative Review. *Frontiers in Medicine*, **12**, Article 1726337. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1726337>
- [31] Wekking, D., Porcu, M., De Silva, P., Saba, L., Scartozzi, M. and Solinas, C. (2023) Breast MRI: Clinical Indications, Recommendations, and Future Applications in Breast Cancer Diagnosis. *Current Oncology Reports*, **25**, 257-267. <https://doi.org/10.1007/s11912-023-01372-x>
- [32] Liang, Y., He, J., Chen, X., Yin, L., Yuan, Q., Zeng, Q., *et al.* (2023) The Emerging Roles of Metabolism in the Crosstalk between Breast Cancer Cells and Tumor-Associated Macrophages. *International Journal of Biological Sciences*, **19**, 4915-4930. <https://doi.org/10.7150/ijbs.86039>
- [33] Nguyen, H.P., An, K., Ito, Y., Kharbikar, B.N., Sheng, R., Paredes, B., *et al.* (2025) Implantation of Engineered Adipocytes Suppresses Tumor Progression in Cancer Models. *Nature Biotechnology*, **43**, 1979-1995. <https://doi.org/10.1038/s41587-024-02551-2>
- [34] Beeghly, G.F., Pincus, M.I., Varshney, R.R., Giri, D.D., *et al.* (2025) Large Adipocytes Alter Mode of Lipid Release and Promote Breast Cancer Malignancy. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40236195/>
- [35] Cheng, J.N., Jin, Z., Su, C., Jiang, T., Zheng, X., Guo, J., *et al.* (2025) Bone Metastases Diminish Extrasosseous Response to Checkpoint Blockade Immunotherapy through Osteopontin-Producing Osteoclasts. *Cancer Cell*, **43**, 1093-1107.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2025.03.036>
- [36] 澎湃新闻. Cancer Cell: 朱波团队揭示骨转移肿瘤对免疫检查点疗法耐药的新机制[EB/OL]. [https://www.thepaper.cn/newsDetail\\_forward\\_30719913](https://www.thepaper.cn/newsDetail_forward_30719913), 2026-01-20.
- [37] 陆军军医大学第二附属医院肿瘤科. 新桥医院肿瘤科揭示骨转移灶远程调控免疫治疗抵抗新机制[EB/OL]. <https://mh.xqhospital.com.cn/zlk/info/1036/1366.htm>, 2026-01-20.
- [38] Shi, T., Liu, W., Luo, Y., Liang, K., Ren, S., Song, X., *et al.* (2025) CHI3L3<sup>+</sup> Immature Neutrophils Inhibit Anti-Tumor Immunity and Impede Immune Checkpoint Blockade Therapy in Bone Metastases. *Cancer Cell*, **43**, 1937-1957.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2025.07.007>
- [39] Hao, Y., Wang, S., Wang, J., Zhang, Z., Yao, Y., Wang, K., *et al.* (2025) Reprogrammed MDSCs Promote Th1-Dominant Antitumor Response via CD40 Induced by Autocrine TNF- $\alpha$  after Combining Cryo-Thermal Therapy with IL6 and IL17A Neutralization. *Clinical and Translational Medicine*, **15**, e70493. <https://doi.org/10.1002/ctm2.70493>
- [40] Monteran, L., Ershaid, N., Scharff, Y., Zoabi, Y., Sanalla, T., Ding, Y., *et al.* (2024) Combining TIGIT Blockade with MDSC Inhibition Hinders Breast Cancer Bone Metastasis by Activating Antitumor Immunity. *Cancer Discovery*, **14**, 1252-1275. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-23-0762>
- [41] Qi, Y.J., Su, G.H., You, C., Zhang, X., *et al.* (2024) Radiomics in Breast Cancer: Current Advances and Future Directions. *Cell Reports Medicine*, **5**, Article ID: 101719. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101719>
- [42] 丁霏, 贺勇, 聂鑫, 李贵星. 乳腺癌、前列腺癌及肺癌骨转移的诊断方法概述及展望[J]. 国际检验医学杂志, 2025, 46(3): 354-359.
- [43] Jordan-Alejandre, E., Campos-Parra, A.D., Castro-López, D.L. and Silva-Cázares, M.B. (2023) Potential miRNA Use as a Biomarker: From Breast Cancer Diagnosis to Metastasis. *Cells*, **12**, Article 525. <https://doi.org/10.3390/cells12040525>
- [44] Xu, D. and Tang, M. (2023) Advances in the Study of Biomarkers Related to Bone Metastasis in Breast Cancer. *The British Journal of Radiology*, **96**, Article ID: 20230117. <https://doi.org/10.1259/bjr.20230117>
- [45] Ye, J., Hu, P., Zhang, R., Zhou, L., Luo, Z., Chen, Y., *et al.* (2025) Targeting Hyperglycemic Bone Pre-Metastatic Niche for Breast Cancer Bone Metastasis Therapy. *Advanced Science*, **12**, e04924. <https://doi.org/10.1002/advs.202504924>
- [46] 蒋文龙. 乳腺癌骨转移分子病理特征和肿瘤新抗原筛选的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 洛阳: 河南科技大学, 2024.
- [47] Brasó-Maristany, F., Paré, L., Chic, N., Martínez-Sáez, O., Pascual, T., Mallafre-Larrosa, M., *et al.* (2022) Gene Expression Profiles of Breast Cancer Metastasis According to Organ Site. *Molecular Oncology*, **16**, 69-87. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13021>
- [48] 欧阳飞, 王阳, 陈瑜, 裴国清, 王陵, 张扬, 石磊. 基于机器学习构建乳腺癌骨转移预测模型[J]. 中国癌症杂志, 2024, 34(10): 903-914.
- [49] Russell, R.G.G. (2011) Bisphosphonates: The First 40 Years. *Bone*, **49**, 2-19. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.04.022>
- [50] Cramarossa, G., Chow, E., Zhang, L., Bedard, G., Zeng, L., Sahgal, A., *et al.* (2013) Predictive Factors for Overall Quality of Life in Patients with Advanced Cancer. *Supportive Care in Cancer*, **21**, 1709-1716.

- <https://doi.org/10.1007/s00520-013-1717-7>
- [51] 张瑞萍, 甘晓霖, 李彦姝. 乳腺癌骨转移发生机制和靶向治疗的研究进展[J/OL]. 生命科学: 1-21. <https://link.cnki.net/urlid/31.1600.Q.20251103.1256.002>, 2026-01-20.
- [52] 胡怡佳, 刘雅辉. 乳腺癌转移性病变诊疗研究进展[J]. 医学信息, 2025, 38(19): 175-179+187.
- [53] 张文博, 杨勇. 乳腺癌骨转移研究进展[J]. 药学进展, 2024, 48(8): 625-632.
- [54] Shao, H. and Varamini, P. (2022) Breast Cancer Bone Metastasis: A Narrative Review of Emerging Targeted Drug Delivery Systems. *Cells*, **11**, Article 388. <https://doi.org/10.3390/cells11030388>
- [55] 肖青松, 覃拉拉, 丰哲. 乳腺癌骨转移新型疗法及靶点的研究进展[J]. 中国骨与关节杂志, 2025, 14(5): 476-480.
- [56] Murali, B., Ren, Q., Luo, X., Faget, D.V., Wang, C., Johnson, R.M., *et al.* (2018) Inhibition of the Stromal p38MAPK/MK2 Pathway Limits Breast Cancer Metastases and Chemotherapy-Induced Bone Loss. *Cancer Research*, **78**, 5618-5630. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-18-0234>
- [57] You, Y., Lai, X., Pan, Y., Zheng, H., Vera, J., Liu, S., *et al.* (2022) Artificial Intelligence in Cancer Target Identification and Drug Discovery. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 156. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00994-0>
- [58] Callaway, E. (2024) AI Protein-Prediction Tool AlphaFold3 Is Now More Open. *Nature*, **635**, 531-532. <https://doi.org/10.1038/d41586-024-03708-4>
- [59] 王亮, 卫宜锐, 黄博臻, 宋姗姗, 薄瑞晴, 姜敏, 潘国凤. 中医药治疗乳腺癌骨转移研究进展[J]. 光明中医, 2025, 40(4): 786-790.
- [60] Obeagu, E.I. and Maibouge Tanko, M.S. (2025) Iron Metabolism in Breast Cancer: Mechanisms and Therapeutic Implications: A Narrative Review. *Annals of Medicine & Surgery*, **87**, 3403-3409. <https://doi.org/10.1097/ms9.0000000000003173>
- [61] 江浩鹏, 张蝶, 陈星星, 刘晶晶, 袁易. 铁死亡在乳腺癌中的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2025, 54(2): 30-34.
- [62] 蒋成英, 李佳珍, 郭晓静. 铁死亡在乳腺癌肿瘤耐药中的研究进展[J]. 中国肿瘤, 2024, 33(4): 326-333.
- [63] 陈茜, 洪流, 杨万里, 王晨阳. 铁死亡在肿瘤治疗中的研究进展[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2024, 10(4): 84-89.
- [64] 程洁, 陆军, 王章桂. 铁死亡在肿瘤治疗中的研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(19): 1598-1604.
- [65] 伦登兴, 胡永成. 完善骨转移瘤多学科诊疗, 重视骨相关事件的处理[J]. 中国矫形外科杂志, 2025, 33(14): 1252-1257.
- [66] Im, S.A., Gennari, A., Park, Y.H., Kim, J.H., Jiang, Z.F., Gupta, S., *et al.* (2023) Pan-Asian Adapted ESMO Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis, Staging and Treatment of Patients with Metastatic Breast Cancer. *ESMO Open*, **8**, Article ID: 101541. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101541>
- [67] Bardia, A., Hurvitz, S.A., Tolane, S.M., Loirat, D., Punie, K., Oliveira, M., *et al.* (2021) Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **384**, 1529-1541. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2028485>