



· 专家述评 ·



吴灵，主任医师，教授，博士研究生导师，复旦大学附属肿瘤医院副院长，药物临床试验机构主任。学术任职包括：中国抗癌协会乳腺癌专业委员会主任委员，中国医师协会外科医师分会乳腺外科医师专业委员会副主任委员，中国医师协会肿瘤医师分会副主任委员，中华医学会肿瘤学分会常委，中华医学会外科分会乳腺外科学组副组长，上海市医学会肿瘤专科分会候任主任委员，上海市抗癌协会乳腺癌专业委员会荣誉主任委员，上海市医学会肿瘤靶分子专科分会前任主任委员。擅长乳腺癌的综合治疗，特别是新的外科诊疗技术在乳腺疾病中的应用，包括乳腺癌保乳手术、乳腺癌前哨淋巴结活检、乳腺癌一期乳房重建手术。作为I期临床研究负责人，牵头主持8项抗肿瘤新药I期注册研究。主持编撰了《乳腺肿瘤整形与乳房重建专家共识（2018年版）》、《保留乳房治疗专家共识（2020年版）》和《乳腺肿瘤整形与乳房重建专家共识（2022年版）》，并连续12年主办上海市乳房重建论坛。以第一作者及通信作者在SCI收录期刊上发表论文70余篇；主编《乳腺癌术后乳房重建》、《乳腺癌的乳房重建手术》、*Reconstruction Surgery in Breast Cancer*，参编《现代乳腺肿瘤学进展》、《肿瘤外科手术学》、《乳腺肿瘤学》等专著。曾被授予上海市卫生局首批“医苑新星”、上海市卫生局先进工作者、复旦大学“世纪之星”，获得上海市科技启明星、上海市教委曙光计划、上海市科委优秀学术带头人计划等人才基金。目前承担国家重大慢病非传染性疾病预防研究课题及国家自然科学基金面上项目等。2004年以第三完成人获国家科技进步二等奖（乳腺癌的临床和基础研究），并多次以主要完成人获得多项上海市科技进步奖；以第一完成人获得上海市临床医学成果奖。

2022年中国乳腺癌重要临床试验成果及最新进展

邵志博^{1,2}，杨犇龙^{1,2}，吴 灵^{1,2}

1. 复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032；
2. 中国上海肿瘤医学协同创新中心，上海 200032

〔摘要〕 乳腺癌已经成为全球发病率最高的恶性肿瘤，严重危害广大女性的身心健康，对于临床肿瘤的防治也是一个巨大挑战。随着对乳腺癌发病、转移机制研究的深入，以及多组学技术和肿瘤免疫等转化研究的发展，已经证明乳腺癌是一种分子分型和临床特征高度异质性的肿瘤，不同亚型乳腺癌临床治疗方式既有差异又存在联系，乳腺癌临床研究领域的成果层出不穷。2022年，针对不同亚型乳腺癌均有重要的临床试验成果。在人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2, HER2）阳性乳腺癌的新辅助治疗方面，PHEDRA研究为患者提供了新的治疗选择；对于HER2阳性转移性乳腺癌，PHILA研究和SYSUCC-002研究结果为临床医师提供了参考；而对于脑转移的患者，PERMEATE研究显示，吡咯替尼联合卡培他滨方案有望成为HER2阳性脑转移人群，尤其是未经局部放疗的脑转移患者的优选治疗方案。在激素受体阳性乳腺癌中，阿贝西利、达尔西利、瑞波西利等药物的多项临床研究（monarchE研究、DAWNA-1研究、MONALEESA

第一作者：邵志博（ORCID: 0000-0001-8152-8250），复旦大学附属肿瘤医院博士研究生。

通信作者：吴 灵（ORCID: 0000-0002-8103-0505），博士，主任医师，复旦大学附属肿瘤医院副院长，E-mail: wujiong1122@vip.sina.com。

系列研究等)证实了其对于内脏转移的疗效。对于三阴性乳腺癌,亦有多项临床试验正在进行中。本文就过去的一年中乳腺癌治疗领域临床研究的新进展进行回顾。

[关键词] 乳腺癌; 临床试验; 重要成果; 人表皮生长因子受体2; 激素受体; 三阴性乳腺癌; 靶向治疗; 化疗; 联合治疗; 免疫治疗

中图分类号: R737.9 文献标志码: A DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2023.02.002

Progress of important clinical trials of breast cancer in China in 2022 SHAO Zhibo^{1,2}, YANG Benlong^{1,2}, WU Jiong^{1,2} (1. Department of Breast Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Collaborative Innovation Center for Cancer Medicine, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: WU Jiong, E-mail: wujiong1122@vip.sina.com.

[Abstract] Breast cancer has become the most common type of cancer in the world, harming the majority of women's physical and mental health and challenging clinical prevention and treatment of tumors. With the in-depth research on the pathogenesis and metastasis mechanism of breast cancer, as well as the development of translational research such as multiomics technology and tumor immunity, it has been proved that breast cancer has highly heterogeneous molecular and clinical characteristics. The clinical treatment methods of different subtypes of breast cancer are different and related, and the achievements in the field of breast cancer clinical research are fruitful. In 2022, results of important clinical trials have achieved for different subtypes of breast cancer. For the neo-adjuvant treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positive breast cancer, the PHEDRA study provided new adjuvant treatment options for HER2 positive breast cancer patients; And for the HER2 positive metastatic breast cancer, PHILA study and SYSUCC-002 study results provided reference for clinicians. For patients with brain metastasis, PERMEATE study showed that pyrrolitinib combined with capecitabine regimen was to become the preferred treatment scheme for HER2 positive brain metastasis population, especially for patients with brain metastasis without local radiotherapy. In hormone receptor positive breast cancer, a number of clinical trials (monarchE study, DAWNA-1 study, MONALEESA series of studies, etc.) of arbacilli, daracilli, rebosilli and others reported their efficacy on visceral metastasis. For triple-negative breast cancer, many clinical trials are under way. This paper aimed to review the recent advances in clinical research on breast cancer in the past year.

[Key word] Breast cancer; Clinical trials; Important achievements; Human epidermal growth factor receptor 2; Hormone receptor; Triple-negative breast cancer; Targeted therapy; Chemotherapy; Combination therapy; Immunotherapy

乳腺癌是目前女性最常见的肿瘤,在美国占女性新发恶性肿瘤的31%,致死率的15%^[1]。尽管乳腺癌的治疗方式囊括外科治疗、内分泌治疗、靶向治疗、化疗和放疗等多种方法,但乳腺癌仍给家庭和社会造成沉重的负担^[2]。本文拟根据乳腺癌不同的分子分型,如人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阳性乳腺癌、激素受体阳性乳腺癌、三阴性乳腺癌等,对2021年9月—2022年10月中国乳腺癌领域重要临床试验成果进行总结。

1 HER2阳性乳腺癌重要临床试验成果

HER2阳性乳腺癌因其恶性程度高、侵袭性强、患者预后差,一直是乳腺癌治疗中的重点和难点。抗HER2靶向药物^[3]贯穿HER2阳性乳腺癌治疗的全程,包括新辅助治疗、术后辅助治疗及

晚期解救治疗,极大地改善了此类患者的预后。

1.1 HER2阳性乳腺癌新辅助治疗

PHEDRA研究^[4]是吴昊教授牵头的多中心、双盲、Ⅲ期临床研究,旨在探究吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛新辅助治疗HER2阳性局部晚期乳腺癌的有效性,其主要研究终点为独立中心审查委员会评估的总体病理学完全缓解(total pathologic complete response, tpCR)。吡咯替尼组与安慰剂组tpCR率分别为41.0%和22.0%;客观缓解率(objective response rate, ORR)分别为91.6%和81.9%,表明吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛新辅助治疗方案可有效地提高HER2阳性乳腺癌患者的tpCR率和ORR,这将为HER2阳性乳腺癌患者提供新的治疗选择。

1.2 HER2阳性转移性乳腺癌

PHILA研究^[5]是一项多中心、随机对照、Ⅲ期临床研究，旨在探究吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛治疗HER2阳性转移性乳腺癌患者的效果，其主要研究终点为研究者评估的无进展生存期（progression-free survival, PFS）。研究结果表明，吡咯替尼组与对照组中位PFS分别为24.3和10.4个月，疾病进展或死亡风险降低59%，风险比（hazard ratio, HR）为0.41，表明在曲妥珠单抗+化疗基础上联合吡咯替尼可以延缓患者疾病进展的时间，证实了吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛治疗HER2阳性晚期乳腺癌患者的疗效与安全性。同时，SYSUCC-002研究^[6]是一项开放标签、非劣效性、Ⅲ期随机对照临床试验，纳入392例激素受体阳性及HER2阳性的乳腺癌患者，随机分配（1:1）接受曲妥珠单抗联合内分泌治疗或化疗，其主要研究终点为PFS，HR的非劣性上限为1.35。该研究中曲妥珠单抗联合内分泌治疗组（ET组）与曲妥珠单抗联合化疗组（CT组）的中位PFS分别为19.2和14.8个月。ET组的疗效不劣于CT组，但未能达到优效性（ $P=0.250$ ）。与ET治疗相关的不良事件主要为乏力（15.8%）、关节疼痛（16.8%），并且3级及以上不良事件发生率显著低于CT组。综上考虑，曲妥珠单抗联合内分泌治疗有可能取代标准的曲妥珠单抗联合化疗作为激素受体阳性、HER2阳性、晚期乳腺癌患者安全、有效、实用的一线治疗方案。此外该研究亚组分析表明，影响PFS的主要因素是无病生存期（disease-free interval, DFI），对于DFI<24个月的患者应优先考虑使用CT方案，而DFI>24个月的患者应该优先考虑使用ET方案（ $P=0.016$ ）。PERMEATE研究^[7]是一项多中心、单臂、双队列、Ⅱ期临床研究，其入组人群均为HER2阳性乳腺癌脑转移患者，旨在探究吡咯替尼联合卡培他滨治疗HER2阳性乳腺癌，主要研究终点为中枢神经系统病灶客观缓解率（central nervous system-objective response rate, CNS-ORR）。吡咯替尼联合卡培他滨治疗未经局部放疗的脑转移患者CNS-ORR可达74.6%，

而对于局部放疗后再次进展的脑转移患者，其CNS-ORR可达42.1%。可见吡咯替尼联合卡培他滨方案有望成为HER2阳性脑转移人群，尤其是未经局部放疗的脑转移患者的优选治疗方案。

1.3 HER2低表达乳腺癌靶向治疗

2018年美国临床肿瘤学会（American Society of Clinical Oncology, ASCO）/美国病理学家协会（College of American Pathologists, CAP）更新的HER2检测指南将免疫组织化学染色（immunohistochemistry, IHC）结果为0和1+或者IHC为2+但原位杂交（*in situ* hybridization, ISH）检测阴性的乳腺癌认定为HER2无表达的乳腺癌，并且不推荐靶向治疗^[8-9]。大多数临床试验将HER2检测IHC1+和IHC2+但ISH阴性的乳腺癌定义为HER2低表达乳腺癌^[10-14]。临床上超过半数的乳腺癌可以被定义为HER2低表达乳腺癌^[15]，由此推测低表达的HER2可能成为新的治疗靶点。一项国际多中心、开放标签、Ⅲ期临床研究DESTINY-Breast04^[16]，旨在探究一种新型抗体药物偶联物T-DXd对比医师选择化疗方案用于治疗HER2低表达晚期乳腺癌的效果与安全性，其主要终点是盲态独立中心审查的激素受体阳性患者的PFS，次要终点包括随机化患者（包括激素受体阳性和阴性）BICR评估的PFS、激素受体阳性患者的总生存期（overall survival, OS）和所有随机化患者的OS。该研究分析了557例激素受体阳性或阴性但HER2低表达的晚期乳腺癌患者，发现德喜曲妥珠单抗（DS-8201）治疗组与医师选择的化疗方案组相比，患者的中位PFS显著延长（10.1个月 vs 5.4个月），疾病进展或死亡风险显著降低49%（HR=0.51），OS也显著改善（23.9个月 vs 17.5个月）。亚组分析显示，IHC1+（HR=0.48）和IHC2+/ISH-（HR=0.55）的激素受体阳性/HER2低表达患者均有获益，并且Ⅱ期DAISY研究^[17]发现在HER2无表达患者中，T-DXd仍呈现出一定的抗肿瘤活性，最佳疗效（best of response, BOR）为30.6%，中位PFS为4.2个月。由此可见，T-DXd在HER2极低表达（IHC1+）患者甚

至HER2无表达的患者中仍然能呈现出良好的治疗效果。DESTINY-Breast04研究是乳腺癌抗HER2治疗史上一个重要节点,为晚期乳腺癌的治疗格局带来新的变革,标志着临床上超过半数的HER2低表达乳腺癌患者可以从T-DXd中获得治疗效果。这部分HER2低表达乳腺癌患者将迎来新的靶向治疗标准。

2 激素受体阳性乳腺癌重要临床试验结果

乳腺癌的发生、发展与雌激素、孕激素密切相关,83%的乳腺癌患者为激素受体阳性,超过70%的患者为激素受体阳性且HER2阴性,晚期的乳腺癌患者多为激素受体阳性^[18]。

2.1 早期激素受体阳性/HER2阴性乳腺癌

MonarchE是一项全球多中心、非盲Ⅲ期临床研究^[19],旨在比较阿贝西利+标准内分泌治疗(ET)和单药标准内分泌治疗对于激素受体阳性/HER2阴性高危早期乳腺癌患者的疗效和安全性,其主要研究终点为无浸润性疾病生存期(invasive disease-free survival, IDFS)。研究结果显示,研究组IDFS和DRFS绝对获益持续扩大。研究组与对照组随访至4年的IDFS率分别为85.8%和79.4%,浸润病变或死亡风险降低33.6%,提示阿贝西利联合内分泌治疗可以改善患者的IDFS。在激素受体阳性/HER2阴性乳腺癌早期辅助治疗领域,ASTRA研究^[20]探究了卵巢功能抑制剂联合他莫昔芬对早期激素受体阳性/HER2阴性乳腺癌患者的有效性,其8年随访结果显示,研究组DFS率高于对照组(85.4% vs 80.2%, $P=0.0027$),DFS率绝对获益为5.2%。与单用他莫昔芬相比,卵巢功能抑制剂联合他莫昔芬是有效的治疗方案。

2.2 晚期激素受体阳性/HER2阴性乳腺癌

徐冰河院士牵头的国内多中心DAWNA-1研究^[21]旨在评估达尔西利联合氟维司群治疗既往接受内分泌治疗后出现疾病进展的激素受体阳性/HER2阴性晚期乳腺癌的效果。研究结果显示,达尔西利组和安慰剂组中位随访时间分别为25.2和24.5个月,中位PFS分别为15.7和7.2个月。与安慰剂相比,达尔西利可降低患者的疾病进展或死亡风险达50%($HR=0.50$, 单侧

$P<0.0001$)。亚组分析显示,无论患者年龄、绝经状态、是否内脏转移、既往是否接受内分泌治疗、既往是否接受挽救化疗,达尔西利联合氟维司群治疗均能使患者获益。DAWNA-2研究^[22]是一项多中心、随机对照、双盲的Ⅲ期临床试验,旨在评估达尔西利联合芳香化酶抑制剂(来曲唑或阿那曲唑)一线治疗激素受体阳性/HER2阴性晚期乳腺癌的效果和安全性。研究结果显示,达尔西利组的中位PFS为30.6个月,较安慰剂组显著延长12.4个月($HR=0.51$, 单侧 $P<0.0001$),ORR和临床收益率(clinical benefit rate, CBR)分别达到57.4%和86.8%,可见达尔西利联合芳香化酶抑制剂一线治疗激素受体阳性/HER2阴性晚期乳腺癌具有较好的中位PFS和ORR。绝经后亚组分析显示,无论患者是否绝经,均能从达尔西利联合芳香化酶抑制剂一线治疗中获益。此外,达尔西利相较于其他CDK4/6抑制剂而言,肝毒性发生率低,肝脏功能受损的患者也具有较好的耐受性。达尔西利良好的疗效和更好的安全性使其有望成为激素受体阳性/HER2阴性晚期乳腺癌一线治疗的新选择。同时,包括MONALEESA-2、MONALEESA-3、MONALEESA-7等关于瑞波西利的MONALEESA系列研究^[23-25]汇总分析了瑞波西利联合内分泌治疗在伴有内脏转移激素受体阳性乳腺癌患者中的效果。结果显示,瑞波西利联合内分泌治疗可使患者疾病进展或死亡风险降低39%($P<0.001$),死亡风险降低19%($P=0.003$),提示内分泌治疗联合CDK4/6抑制剂可成为内脏转移患者新的治疗方案。RIGHT choice^[26]是一项多中心、非盲、随机对照Ⅱ期研究,探究了瑞波西利联合内分泌治疗对比联合化疗用于侵袭性绝经前患者一线治疗的可行性,其主要终点为PFS。结果显示,在中位随访24.1个月时,瑞波西利组与化疗组相比可使患者疾病进展或死亡风险降低46%(PFS: 24.0个月 vs 12.3个月, $P=0.0007$)。此外瑞波西利组的ORR(65.5% vs 60.0%)、CRB(80.4% vs 72.7%)和TTR(4.9个月 vs 3.2个月)都有提升,提示瑞波西利联合内分泌治疗取代化疗方案的可能性。

对于初治绝经后激素受体阳性/HER2阴性的晚期乳腺癌患者，一项国际、双盲、Ⅲ期临床试验（PALOMA-4）^[27]评估了哌柏西利联合来曲唑治疗对亚洲绝经后激素受体阳性/HER2阴性乳腺癌的效果，该研究纳入340例此类乳腺癌患者1:1随机分为哌柏西利组与安慰剂组。研究结果显示，与安慰剂组相比哌柏西利组中位PFS显著延长（21.5个月 vs 13.9个月， $P=0.0012$ ），3级以上不良事件比例升高（84.5% vs 1.2%），可见哌柏西利联合来曲唑对绝经后激素受体阳性/HER2阴性的亚洲乳腺癌患者有较好的疗效。基于DAWNA、PALOMA和monarchE等研究结果，细胞周期蛋白依赖性激酶（cyclin-dependent kinase, CDK）4/6抑制剂与内分泌联合治疗模式已经被各大指南和专家共识推荐为晚期一线策略。李曼教授^[28]对此展开了一项多中心、单臂、真实世界的回顾研究，探讨CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗在中国真实世界实践中的用药模式及临床结局，并探索疗效相关临床及基因风险因素。研究结果显示，总体人群中位PFS为12.3个月，中位至治疗失败时间为11.8个月，中位OS为35.5个月，一线内分泌治疗展示出相较于二线、三线及以上更长的PFS获益（ $P<0.001$ ）。在具有可测量病灶的155例患者中，ORR为27.1%，CBR为71.6%，疾病控制率（disease control rate, DCR）为81.3%。在中国多中心临床实践中，哌柏西利联合内分泌治疗对激素受体阳性HER2阴性晚期乳腺癌展现出良好的效果，特别是对于非肝转移、非中枢神经系统转移以及绝经前患者。

3 三阴性乳腺癌重要临床试验结果

三阴性乳腺癌以恶性程度高、患者预后差为特点，是乳腺癌治疗的难题^[29]。因缺乏特异的治疗靶点^[30]目前晚期三阴性乳腺癌一线治疗仍以化疗为主，治疗选择有限，靶向治疗、免疫治疗联合化疗在晚期三阴性乳腺癌一线治疗中可能具有重要价值^[31]。

3.1 晚期三阴性乳腺癌化疗

胡夕春教授主导的一项多中心、随机、对照、开放的Ⅱ期临床试验^[32]，其主要研究终

点是PFS。研究结果发现，白蛋白结合型紫杉醇联合顺铂治疗转移性三阴性乳腺癌对比吉西他滨联合顺铂治疗中位PFS显著提高（9.8个月 vs 7.4个月， $P=0.004$ ），ORR显著升高（81.1% vs 56.3%， $P<0.001$ ），可见白蛋白结合型紫杉醇+顺铂联合方案作为一线治疗在晚期三阴性乳腺癌患者中的疗效显著优于吉西他滨+顺铂。NAN研究^[33]是一项前瞻性、多中心、随机、对照、开放型临床试验，评估了阿帕替尼联合长春瑞滨对经一线或二线治疗失败的转移性三阴性乳腺癌的治疗效果，其主要研究终点是PFS。研究结果显示，与长春瑞滨单药治疗相比，阿帕替尼联合长春瑞滨可使晚期转移性三阴性乳腺癌患者在中位PFS中获得显著的益处。该研究同时也揭示了CD8、程序性死亡[蛋白]配体-1（programmed death ligand-1, PD-L1）和体细胞突变等标志物用于指导临床决策和治疗的潜力。

3.2 晚期三阴性乳腺癌靶向治疗

FUTURE-C-Plus 2研究^[34]是一项单中心、开放标签、单臂Ⅱ期临床研究，旨在评估法米替尼、卡瑞利珠单抗和白蛋白结合型紫杉醇联合治疗晚期免疫调节型三阴性乳腺癌（CD8 IHC染色 $\geq 10\%$ ）的效果和安全性，其主要研究终点为研究者评估的ORR。该研究48例患者的中位随访时间为17.0个月，ORR为81.3%，中位PFS为13.6个月，证实了三联疗法作为免疫调节型晚期三阴性乳腺癌一线治疗的有效性和安全性，是免疫调节型晚期三阴性乳腺癌患者治疗的新选择。此外，随机对照的FUTURE-SUPER试验正在进行中。

3.3 晚期三阴性乳腺癌免疫联合化疗

宋尔卫院士主导一项多中心、单臂、前瞻性Ⅱ期临床试验^[35]旨在探究卡瑞利珠单抗联合阿帕西尼和艾立布林对晚期三阴性乳腺癌的治疗效果。该研究纳入了46例多线治疗的晚期三阴性乳腺癌患者，其主要研究终点为ORR。研究发现，此三联疗法治疗晚期三阴性乳腺癌ORR达37.0%，DCR为87.0%，中位PFS为8.1个月，可见此三联疗法在经过多线治疗失败的晚期三阴性乳腺癌中具有良好的效果和可控的安全性。李惠平教授牵头的一项^[36]多中心Ⅰb期临床试验纳

入32例复发或转移的三阴性乳腺癌患者,旨在探究卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼和氟唑帕利(针对*BRC A1/2*突变)对于此类患者的治疗效果,其主要研究终点为第1个治疗周期剂量限制性毒性(dose-limiting toxicity, DLT),次要终点为ORR、DCR、中位PFS等,结果显示该治疗方案治疗复发或转移性三阴性乳腺癌ORR达6.9%,DCR为62.1%,中位PFS为5.2个月,12个月OS率为64.2%,无DLT发生。由此可见,联合治疗对于复发或转移性三阴性乳腺癌具有可控的安全性和初步的抗肿瘤活性。

4 小结与展望

在过去的一年里,中国临床工作者在乳腺癌治疗领域取得了丰硕的成果:DS-8201在HER2低表达的乳腺癌中取得突破性的成果,低表达的HER2受体可能成为乳腺癌新的治疗靶点;达尔西利联合氟维司群或芳香化酶抑制剂在激素受体阳性/HER2阴性晚期乳腺癌患者的临床试验中都取得了良好的效果,达尔西利有望成为此类晚期患者一线治疗的选择;三阴性乳腺癌的化疗、靶向治疗、免疫治疗联合化疗等治疗方法均有了新的进展。相信随着新药物、新方法的不断涌现,对乳腺癌机制的不断探究,乳腺癌患者能够得到更多的临床获益。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 7–33.
- [2] XIA C F, DONG X S, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(5): 584–590.
- [3] SLAMON D J, LEYLAND-JONES B, SHAK S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(11): 783–792.
- [4] WU J, JIANG Z F, LIU Z Z, et al. Neoadjuvant pyrotinib, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive breast cancer (PHEDRA): a double-blind, randomized phase 3 trial [J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 498.
- [5] XU B H, YAN M, MA F, et al. Pyrotinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (PHOEBE): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(3): 351–360.
- [6] HUA X, BI X W, ZHAO J L, et al. Trastuzumab plus endocrine therapy or chemotherapy as first-line treatment for patients with hormone receptor-positive and HER2-positive metastatic breast cancer (SYSUCC-002) [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(4): 637–645.
- [7] YAN M, OUYANG Q, SUN T, et al. Pyrotinib plus capecitabine for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases (PERMEATE): a multicentre, single-arm, two-cohort, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(3): 353–361.
- [8] WOLFF A C, HAMMOND M E H, ALLISON K H, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(20): 2105–2122.
- [9] TARANTINO P, HAMILTON E, TOLANEY S M, et al. HER2-low breast cancer: pathological and clinical landscape [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(17): 1951–1962.
- [10] SLAMON D J, GODOLPHIN W, JONES L A, et al. Studies of the *HER2/neu* proto-oncogene in human breast and ovarian cancer [J]. *Science*, 1989, 244(4905): 707–712.
- [11] SCHNEEWEISS A, PARK-SIMON T W, ALBANELL J, et al. Phase I b study evaluating safety and clinical activity of the anti-HER3 antibody lumretuzumab combined with the anti-HER2 antibody pertuzumab and paclitaxel in HER3-positive, HER2-low metastatic breast cancer [J]. *Invest New Drugs*, 2018, 36(5): 848–859.
- [12] RINNERHALER G, GAMPENRIEDER S P, GREIL R. HER2 directed antibody-drug-conjugates beyond T-DM1 in breast cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5): 1115.
- [13] MITTENDORF E A, LU B, MELISKO M, et al. Efficacy and safety analysis of nelipepimut-S vaccine to prevent breast cancer recurrence: a randomized, multicenter, phase III clinical trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(14): 4248–4254.
- [14] PONDÉ N, AFTIMOS P, PICCART M. Antibody-drug conjugates in breast cancer: a comprehensive review [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2019, 20(5): 1–22.
- [15] SCHALPER K A, KUMAR S, HUI P, et al. A retrospective population-based comparison of HER2 immunohistochemistry and fluorescence *in situ* hybridization in breast carcinomas: impact of 2007 American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists criteria [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2014, 138(2): 213–219.
- [16] MODI S N, JACOT W, YAMASHITA T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(1): 9–20.
- [17] DIÉRAS V, DELUCHE E, LUSQUE A, et al. Abstract PD8-02: trastuzumab deruxtecan (T-DXd) for advanced breast cancer patients (ABC), regardless HER2 status: a phase II study with

- biomarkers analysis (DAISY) [J] . *Cancer Res*, 2022, 82(4_Supplement): PD8-2.
- [18] CHEN Z H, OUYANG Q C, WANG Y S, et al. Real-world first-line treatment patterns and outcomes in hormone receptor-positive advanced breast cancer patients: a multicenter, retrospective study in China [J] . *Front Oncol*, 2022, 12: 829693.
- [19] HARBECK N, RASTOGI P, MARTIN M, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study [J] . *Ann Oncol*, 2021, 32(12): 1571-1581.
- [20] BAEK S Y, NOH W C, AHN S H, et al. Adding ovarian function suppression to tamoxifen in young women with hormone-sensitive breast cancer who remain premenopausal or resume menstruation after chemotherapy: 8-year follow-up of the randomized ASTRRA trial [J] . *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): 506.
- [21] XU B H, ZHANG Q Y, ZHANG P, et al. Dapiciclib or placebo plus fulvestrant in hormone receptor-positive and HER2-negative advanced breast cancer: a randomized, phase 3 trial [J] . *Nat Med*, 2021, 27(11): 1904-1909.
- [22] XU B H, ZHANG Q Y, ZHANG P, et al. Dapiciclib plus letrozole or anastrozole as first-line treatment for HR⁺/HER2⁻ advanced breast cancer (DAWNA-2): a phase III trial [J] . *Ann Oncol*, 2022, 33(suppl_7): S808-S869.
- [23] HORTOBAGYI G N, STEMMER S M, BURRIS H A, et al. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer [J] . *N Engl J Med*, 2022, 386(10): 942-950.
- [24] LU Y S, IM S A, COLLEONI M, et al. Updated overall survival of ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in pre- and perimenopausal patients with HR⁺/HER2⁻ advanced breast cancer in MONALEESA-7: a phase III randomized clinical trial [J] . *Clin Cancer Res*, 2022, 28(5): 851-859.
- [25] SLAMON D J, NEVEN P, CHIA S, et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival [J] . *Ann Oncol*, 2021, 32(8): 1015-1024.
- [26] LU Y S, MALWINDER S S, AZIM H, et al. Ribociclib plus goserelin with hormonal therapy versus physician choice chemotherapy in pre-/ perimenopausal patients with HR⁺, HER2⁻ inoperable locally advanced breast cancer (ABC): RIGHT choice study [J] . *Ann Oncol*, 2019, 30: IX11-IX12.
- [27] XU B H, HU X C, LI W, et al. Palbociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in Asian postmenopausal women with oestrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: primary results from PALOMA-4 [J] . *Eur J Cancer*, 2022, 175: 236-245.
- [28] ZHANG L X, WANG H B, YANG J, et al. Clinical outcomes and clinical/genetic risk factors of palbociclib plus endocrine therapy (ET) for HR⁺HER2⁻ advanced breast cancer (ABC) patients in Chinese multicenter study of real-world practices [J] . *J Clin Oncol*, 2022, 40(16_suppl): e13039.
- [29] BIANCHINI G, BALKO J M, MAYER I A, et al. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease [J] . *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(11): 674-690.
- [30] BARECHE Y, VENET D, IGNATIADIS M, et al. Unravelling triple-negative breast cancer molecular heterogeneity using an integrative multiomic analysis [J] . *Ann Oncol*, 2018, 29(4): 895-902.
- [31] CORTES J, CESCO D W, RUGO H S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial [J] . *Lancet*, 2020, 396(10265): 1817-1828.
- [32] XIE Y, GONG C, ZHANG J, et al. Phase II trial of nab-paclitaxel in metastatic breast cancer patients with visceral metastases [J] . *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 1174.
- [33] LI D D, TAO Z H, WANG B Y, et al. Apatinib plus vinorelbine versus vinorelbine for metastatic triple-negative breast cancer who failed first/second-line treatment: the NAN trial [J] . *NPJ Breast Cancer*, 2022, 8(1): 110.
- [34] WU S Y, XU Y, CHEN L, et al. Combined angiogenesis and PD-1 inhibition for immunomodulatory TNBC: concept exploration and biomarker analysis in the FUTURE-C-Plus trial [J] . *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 84.
- [35] LIU J Q, WANG Y, TIAN Z L, et al. Multicenter phase II trial of camrelizumab combined with apatinib and eribulin in heavily pretreated patients with advanced triple-negative breast cancer [J] . *Nat Commun*, 2022, 13: 3011.
- [36] ZHANG Q Y, SHAO B, TONG Z S, et al. A phase I b study of camrelizumab in combination with apatinib and fuzuloparib in patients with recurrent or metastatic triple-negative breast cancer [J] . *BMC Med*, 2022, 20(1): 321.

(收稿日期: 2023-01-09 修回日期: 2023-02-11)