



## · 专家述评 ·



江泽飞，主任医师，教授，博士研究生导师。现任解放军总医院第五医学中心肿瘤医学部副主任，担任中国临床肿瘤学会（Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO）副理事长兼秘书长，北京医学会乳腺疾病分会主任委员，St. Gallen国际乳腺癌诊疗共识专家团成员。担任中央军委保健专家和中央会诊专家，国家药品监督管理局新药审评专家。先后承担多项国家科技专项、国家自然科学基金、军队科研项目 and 北京市科研课题。牵头完成多项国内、国际多中心临床研究。近5年发表论著70余篇。

## 2022年改变晚期乳腺癌临床实践的重要研究

张会强，江泽飞

解放军总医院第五医学中心肿瘤医学部，北京 100071

〔摘要〕随着乳腺癌综合治疗水平的提高和抗肿瘤药物的不断发展，晚期乳腺癌患者的生存情况有了明显改善。乳腺癌进入精细分类、精确分层的新阶段，2022年晚期乳腺癌研究领域取得了多项突破性进展，各亚型治疗有了新的变化，研究结果影响诊疗指南，改变临床实践。激素受体阳性晚期乳腺癌的研究重点在于细胞周期蛋白依赖性激酶4和6（cyclin-dependent kinase 4 and 6, CDK4/6）抑制剂治疗失败患者的治疗。人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2, HER2）阳性晚期乳腺癌的治疗中新型抗HER2的抗体药物偶联物（antibody-drug conjugate, ADC）成为研究热点。晚期三阴性乳腺癌（triple-negative breast cancer, TNBC）中免疫治疗需要更多的研究证据，靶向Trop-2的ADC取得了一定疗效。HER2低表达晚期乳腺癌属于特定人群，ADC治疗正在改变临床实践模式。本文对2022年度不同类型晚期乳腺癌的研究进展进行总结，以期更好地指导晚期乳腺癌的治疗，改善患者预后。

〔关键词〕晚期乳腺癌；临床研究；研究进展

中图分类号：R737.9 文献标志码：A DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2023.02.003

**Key clinical studies on changing clinical practice of advanced breast cancer in 2022** ZHANG Huiqiang, JIANG Zefei (Department of Oncology, the Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100071, China)

Correspondence to: JIANG Zefei, E-mail: jiangzefei@cSCO.org.cn.

〔Abstract〕With the improvement of comprehensive treatment of breast cancer and the continuous development of anti-tumor drugs, the survival time of breast cancer patients, especially advanced breast cancer, has been further extended. In recent years, the treatment of advanced breast cancer has ushered an era of fine classification and precise tiered therapy. In 2022, many breakthroughs have been made in the field of advanced breast cancer research. With changes in the treatment of each subtype, some treatment schemes affecting clinical practice have been incorporated into treatment guidelines. The treatment for hormone-receptor-positive advanced breast cancer focuses on patients who have failed treatment with cyclin-dependent kinase 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors. Novel anti-human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) antibody-drug conjugates (ADC) in advanced HER2 positive breast cancer are the focus of research. More research evidence is needed for immunotherapy in advanced triple-negative breast cancer (TNBC), and the treatment with ADC targeting Trop-2 has been effective. Treatment with ADC in HER2-low breast cancer are

第一作者：张会强（ORCID: 0000-0002-8039-6169），硕士，主治医师。

通信作者：江泽飞（ORCID: 0000-0002-4295-0173），主任医师，教授，博士研究生导师，解放军总医院第五医学中心肿瘤医学部副主任，E-mail: jiangzefei@cSCO.org.cn.

changing clinical practice. In this article, we summarized the research progress of different types of advanced breast cancer in this year, in order to better guide the individualized treatment and improve the prognosis of advanced breast cancer patients.

[ **Key words** ] Advanced breast cancer; Clinical study; Research progress

全球最新癌症负担数据中一个明显的变化是乳腺癌新发病例数的快速增长<sup>[1]</sup>。乳腺癌的治疗经历了从群体到分类,并进入了精准诊疗、精确分层治疗时代,关键在于为每例患者选择正确的治疗方案,并在疾病发展的不同阶段合理使用,以期更好地改变晚期乳腺癌治疗的结局。本文对2022年度改变晚期乳腺癌临床实践的重要研究进展予以总结。

### 1 激素受体阳性晚期乳腺癌

乳腺癌的内分泌治疗已经走过百年历程,经历了从最初的单纯手术治疗时代到单药的内分泌治疗时代,随着研究的不断进展,目前已步入全面的靶向药物联合治疗时代(表1)。

细胞周期蛋白依赖性激酶4和6(cyclin-dependent kinase 4 and 6, CDK4/6)抑制剂的出现改变了内分泌治疗的临床实践。综合国内外临床研究我们可以看到,对于那些适合用芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)的患者,AI联

合CDK4/6抑制剂无疑可显著延长患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)。而对AI治疗失败的患者联合氟维司群也能产生良好的效果,因此当前内分泌治疗联合CDK4/6抑制剂已成为此类患者的基本治疗方案<sup>[2]</sup>。

不同的CDK4/6抑制剂有着各自的特性,研究<sup>[3-4]</sup>结果显示,患者的PFS均明显延长,但不同的研究中患者的总生存期(overall survival, OS)的延长有着最新的数据:PALOMA-2研究中派柏西利联合AI虽然使患者的OS延长,但差异并无统计学意义;而MONALEESA-2研究对比了ribociclib联合AI与安慰剂联合AI,中位随访80个月,患者的OS延长12.5个月<sup>[3]</sup>。国内新上市的CDK4/6抑制剂达尔西利联合氟维司群成为内分泌经治晚期乳腺癌患者的又一选择,DAWNA-1研究中期分析达到了其主要终点,达尔西利联合氟维司群比氟维司群单药治疗使患者的PFS延长8.5个月(15.7个月 vs 7.2个月,  $P < 0.0001$ ),且安全性可控<sup>[4]</sup>。

表1 激素受体阳性晚期乳腺癌分层治疗策略<sup>[2]</sup>

Tab. 1 Treatment strategy for hormone receptor-positive advanced breast cancer<sup>[2]</sup>

Stratifications	Level 1 recommendations	Level 2 recommendations	Level 3 recommendations
Endocrine therapy-naive	① AI+abemaciclib (1A); ② AI+palbociclib (1B)	① AI (1A); ② Fulvestrant (2A); ③ Fulvestrant+CDK4/6 inhibitor (2A)	TAM (2B)
Failure to TAM	① AI+Abemaciclib (1A); ② AI+HDAC inhibitor (1A); ③ AI+palbociclib (1B)	① AI (2A); ② Fulvestrant (2A); ③ Fulvestrant+CDK4/6 inhibitor (1B)	
Failure to NSAI	① Fulvestrant+abemaciclib (1A); ② SAI+HDAC inhibitor (2A); ③ Fulvestrant+dapiciclib (2A); ④ Fulvestran+palbociclib (1B)	① SAI+CDK4/6 inhibitor (2A); ② SAI+everolimus (1B); ③ Fulvestrant (2A)	① SAI (2B); ② Fulvestrant+SAI (2B); ③ TAM or toremifene (2B); ④ Progestin (2B)
Failure to SAI	① Fulvestrant+abemaciclib (1A); ② Fulvestrant+dapiciclib (2A); ③ Fulvestrant+palbociclib (1B)	① Fulvestrant (2A); ② NSAI+CDK4/6 inhibitor (2A)	① NSAI (2B); ② TAM or toremifene (2B); ③ Progestin (2B)
Failure to CDK4/6 inhibitor		① HDAC inhibitor+endocrine therapy (2A); ② Another CDK4/6 inhibitor+endocrine therapy (2A); ③ Scientifically designed clinical trials	① Progestin (2B); ② Toremifene (2B)

AI: Aromatase inhibitor; NSAI: Non-steroidal aromatase inhibitor; SAI: Steroidal aromatase inhibitor; TAM: Tamoxifen; HDAC: Histone deacetylase; CDK4/6i: CDK4/6 inhibitor.

随着越来越多的CDK4/6抑制剂用于临床, 我们不得不面临的情况是CDK4/6抑制剂治疗失败的患者临床治疗药物该如何选择。对于内分泌治疗耐药的患者序贯化疗是可以选择的标准治疗, 而换用其他靶向药物针对耐药通路上的更多靶点也是未来探索的方向。

MAINTAIN研究旨在评估晚期激素受体阳性、人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 阴性乳腺癌患者经CDK4/6抑制剂治疗失败后, ribociclib是否可以跨线再使用。该研究纳入了任何CDK4/6抑制剂治疗期间进展、接受 $\leq 1$ 线解救化疗的患者。入组患者为中晚期经AI治疗进展或既往未接受氟维司群的患者接受氟维司群作为内分泌治疗, 既往氟维司群治疗进展的患者允许接受依西美坦治疗。2022年美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 年会报告了该研究结果, ribociclib较安慰剂联合转换内分泌治疗中位PFS延长 (5.29个月 vs 2.76个月,  $P=0.006$ )。此研究提示在一种CDK4/6抑制剂耐药后, 跨线再挑战ribociclib联合内分泌治疗是临床治疗中的可选策略, 但是在临床中还需要更多证据的支持。

PIK3CA突变是乳腺癌中常见的突变之一, 并与不良预后和治疗耐药相关。在Ⅲ期SOLAR-1研究<sup>[5]</sup>中, 阿培利司 (alpelisib) 联合氟维司群用于PIK3CA突变的激素受体阳性、HER2阴性晚期乳腺癌的疗效得到证实。BYLieve临床试验<sup>[6]</sup>是评估阿培利司联合内分泌治疗 (氟维司群或来曲唑) 用于既往包括CDK4/6抑制剂进展的PIK3CA突变的激素受体阳性、HER2阴性晚期乳腺癌的研究<sup>[6]</sup>。2022年ASCO年会更新了研究结果, 阿培利司联合氟维司群在大部分经CDK4/6抑制剂治疗的患者中显示出有临床意义的疗效和可管理的毒性, 且既往CDK4/6抑制剂使用时间 $\leq 6$ 个月的患者获益更明显。此研究结果支持阿培利司联合氟维司群可用于PIK3CA突变的激素受体阳性、HER2阴性晚期乳腺癌的治疗。

FAKTION研究<sup>[7]</sup>旨在评估氟维司群联合高选择性口服小分子AKT抑制剂capiasertib的疗效

和安全性。结果表明, capivasertib联合氟维司群治疗经AI治疗后仍有进展的雌激素受体阳性、HER2阴性转移性绝经后乳腺癌患者, 可以有效地延长患者的PFS。

激素受体阳性晚期乳腺癌的治疗进展小结:

(1) 靶向治疗联合内分泌治疗已经成为激素受体阳性晚期乳腺癌的标准治疗模式。

(2) CDK4/6抑制剂联合AI或氟维司群有更多选择, 治疗产品更普及。

(3) 后CDK4/6抑制剂时代已悄然而至。

(4) 对于CDK4/6抑制剂治疗失败的患者, 可以考虑跨线治疗或内分泌治疗联合其他靶向治疗药物 [组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 抑制剂、PIK3CA抑制剂、AKT抑制剂等]。

## 2 HER2阳性晚期乳腺癌

HER2阳性乳腺癌的主要系统性治疗是抗HER2为基础的靶向治疗, 中国临床肿瘤学会 (Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO) 乳腺癌诊疗指南<sup>[2]</sup>对复发转移阶段的治疗推荐进行了更新。不同于以往根据治疗线数选择药物的模式, 而是根据既往抗HER2药物使用情况进行分层治疗。未使用过曲妥珠单抗和曾使用过曲妥珠单抗但符合再使用条件的患者, 优先推荐以两种靶向治疗药物为主的联合治疗方案; 曲妥珠单抗治疗失败的患者, 后续可选的治疗包括酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 和抗体药物偶联物 (antibody-drug conjugate, ADC), 曲妥珠单抗及TKI治疗均失败的患者应继续抗HER2靶向治疗<sup>[8]</sup> (图1)。作者所在团队于2022年CSCO年会报告TKI治疗失败后新型抗HER2 ADC较恩美曲妥珠单抗 (ado-trastuzumab emtansine, T-DM1) 有着更高的有效率和更长的疾病控制时间, 且安全性良好, 后续需要更多的随机对照和真实世界研究以进一步验证。临床实践中还是应该坚持分层治疗的理念更好地选择药物。

乳腺癌脑转移已经成为晚期乳腺癌患者死亡的主要原因之一, 而脑转移在HER2阳性乳腺癌患者中有着更高的发生率。CSCO乳腺癌脑转移

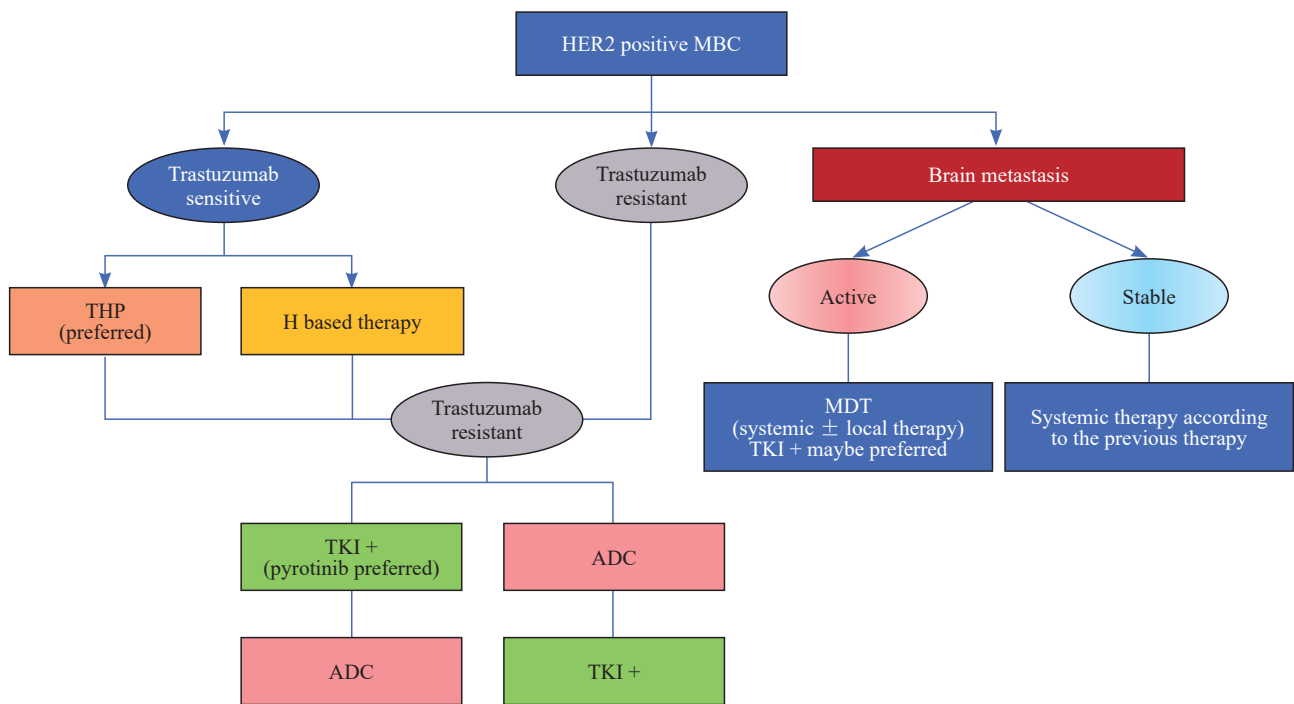


图1 HER2阳性晚期乳腺癌分层治疗策略<sup>[10]</sup>

Fig. 1 Treatment strategy for HER2 positive advanced breast cancer<sup>[10]</sup>

MBC: Metastatic breast cancer; T: Taxane; H: Trastuzumab and its biosimilars; P: Pertuzumab, MDT multiple disciplinary team; TKI +: TKI combined with chemotherapy or endocrine therapy.

临床诊疗专家共识对此提供了规范化诊疗指导，也明确提出治疗应兼顾全身治疗和脑转移局部状态，强调多学科综合治疗。对于HER2阳性脑转移患者，靶向HER2药物TKI及ADC也有一定的疗效<sup>[9-10]</sup>。

在HER2阳性晚期乳腺癌治疗中将单克隆抗体药物与小分子酪氨酸激酶抑制剂联合是否可以为患者带来获益，徐兵河教授团队开展的PHILA研究对此进行了探索。2022年欧洲肿瘤内科学会（European Society for Medical Oncology, ESMO）年会上报告的研究结果显示，吡咯替尼试验组与对照组相比，主要研究终点PFS明显延长（24.3个月 vs 10.4个月，HR=0.41），该研究结果为中国HER2阳性乳腺癌晚期一线治疗带来新的选择。

基于DESTINY-Breast系列研究的结果，新型ADC trastuzumab deruxtecan（T-DXd）开启了HER2阳性晚期乳腺癌治疗新纪元。2022年圣安东尼奥乳腺癌研讨会（San Antonio Breast Cancer Symposium, SABCS）上Ⅲ期DESTINY-

Breast 02研究结果公布，既往接受了T-DM1作为二线治疗的HER2阳性晚期乳腺癌患者中与医师选择的治疗相比，T-DXd组患者的中位PFS显著延长，为17.8个月；而对照组患者的中位PFS为6.9个月（HR=0.358 9）。SABCS报告的DESTINY-Breast 03研究<sup>[11]</sup>结果更新显示，作为主要研究终点的中位PFS，T-DXd组达28.8个月，较对照组延长了22.0个月；OS差异有统计学意义，T-DXd降低了36%的死亡风险（HR=0.64，P=0.003 7）。但临床治疗中对于不良反应的管理也不容忽视，需要在药物长期使用期间做好预处理及不良反应的监测，此外对于此类药物需重点关注其肺部毒性的发生，做到及早发现并及时规范处置。

HER2阳性晚期乳腺癌治疗进展小结：

- (1) 分线治疗明确药物的适应证、分层合理选择治疗方案。
- (2) 以曲妥珠单抗为基础的两种靶向治疗药物联合治疗成为基本的治疗模式。
- (3) Trastuzumab/TKI治疗失败的患者面临更



多的选择。

(4) 抗HER2的ADC成为新的研究热点。

(5) 期待更多临床研究探索乳腺癌早期治疗对晚期治疗模式的影响。

### 3 晚期三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC)

化疗依然是TNBC患者内科治疗的基石, CSCO乳腺癌诊疗指南<sup>[2]</sup>中明确应先界定紫杉类药物敏感还是紫杉类药物治疗失败。TNBC患者需要更精准的检测、更精细的分型、更精准的治疗。上海邵志敏教授的复旦大学附属肿瘤医院团队确立了TNBC“复旦分型”精准治疗策略, 开展相关的临床试验, 改善了患者预后<sup>[12-13]</sup>。广州宋尔卫教授团队的转化研究对肿瘤免疫治疗进行了不断探索, 新的治疗靶点被挖掘, 也为乳腺癌的免疫治疗提供了新思路<sup>[14-16]</sup>。

目前TNBC解救化疗中紫杉类药物和铂类药物成为基本药物, 中国乳腺癌临床研究协作组CBCSG 006研究中吉西他滨联合顺铂相对于吉西他滨联合紫杉类药物可显著改善转移性TNBC一线治疗的PFS。最新报告的CBCSG 018 (GAP) 研究进一步探索了联合顺铂的最佳化疗方案, 比较了白蛋白结合型紫杉醇联合顺铂与吉西他滨联合顺铂在晚期TNBC一线解救治疗中的有效性和安全性, 结果显示, 白蛋白结合型紫杉醇联合顺铂疗效优于对照组, 中位PFS分别为9.8和7.4个月 (HR=0.67, P=0.004)<sup>[17]</sup>。

分子分型及免疫治疗的深入研究, 为TNBC患者提供了新的治疗手段, 其中阿替利珠单抗最初获批适应证为联合白蛋白结合型紫杉醇用于程序性死亡 [蛋白] 配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 阳性、不可切除的局部晚期或转移性TNBC, 这也正是基于IMpassion130研究的结果: 在PD-L1阳性患者中, 阿替利珠单抗联合化疗组的中位PFS (7.5个月) 优于安慰剂联合化疗组 (5.0个月)<sup>[18]</sup>。随后的IMpassion131研究<sup>[19]</sup>结果显示, 在PD-L1阳性的TNBC患者中, 阿替利珠单抗与安慰剂组的中位PFS及OS两组间差异无统计学意义, 申办方于2021年8月主动撤回该适应证。但2022年7月KEYNOTE-355

研究<sup>[20]</sup>报告的总生存结果为TNBC免疫治疗带来了新的希望。该研究结果表明, 帕博利珠单抗联合化疗能够显著延长PD-L1阳性综合评分 (combined positive score, CPS)  $\geq 10$ 的患者的OS (23个月 vs 16.1个月, HR=0.73), 这成为首个延长TNBC患者OS的免疫疗法, 这种生存获益的相关性也将为乳腺癌CPS界值确立新的标准。该研究涵盖了更多的化疗方案, 在临床实践上更有价值, 这也将进一步拓展免疫治疗在乳腺癌领域中的应用。国内的免疫制剂用于晚期TNBC治疗的临床研究目前已完成患者入组, 我们也期待自主研发药物能够带来影响临床实践的结果。

对于非PD-L1阳性且无胚系BRCA基因突变的患者, 化疗仍然是标准治疗手段, 但随着治疗线数的增加, 化疗有效率低且耐药快, 所以更加需要积极探索有效的治疗手段。作为一个潜在有效的治疗靶点人滋养细胞表面抗原2 (trophoblast cell surface antigen 2, Trop-2) 与肿瘤进展和不良预后相关, 在TNBC中表达率高达约90%。戈沙妥珠单抗 (sacituzumab govitecan, SG) 是一种新型的抗Trop-2 ADC, 以此药物为研究对象的ASCENT研究<sup>[21]</sup>中SG组相比对照组显著延长了患者的中位PFS (5.6个月 vs 1.7个月, P<0.000 1), 证实SG对比单药化疗可使此类患者获得更好的生存结局, 同时安全性可控。这也开启了TNBC患者ADC治疗的时代。

晚期TNBC治疗进展小结:

(1) 化疗仍是目前TNBC治疗的基石, 紫杉类药物和铂类药物成为基本药物。

(2) 化疗联合抗血管生成药物成为可选方案。

(3) 免疫治疗在肿瘤临床中应用广泛, 但在乳腺癌领域需要更多的研究证据。

(4) BRCA突变患者多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 [poly (ADP-ribose) polymerase, PARP] 抑制剂显示出良好的前景。

(5) 靶向Trop-2的ADC未来可期。

### 4 HER2低表达晚期乳腺癌

在乳腺癌的治疗走向精准的过程中, 抗HER2靶向药物的出现是一个里程碑式的事件, 随着ADC类药物在临床治疗中的应用, 靶向

HER2的治疗分类逐渐转变为HER2高表达、低表达和阴性的三分类。

随着新型ADC T-DXd在临床上的应用研究,发现其对HER2低表达乳腺癌患者也具有一定的抗肿瘤活性。DESTINY-Breast 04研究<sup>[22]</sup>对T-DXd与医师选择的化疗方案进行对比,在激素受体阳性队列中两治疗组的中位PFS分别为10.1和5.4个月(HR=0.51,  $P<0.001$ ),且所有亚组的获益程度相似,包括HER2表达状态和既往CDK4/6抑制剂使用情况。该研究明确了HER2低表达转移性乳腺癌患者为新的可靶向治疗人群,这意味着T-DXd为HER2低表达乳腺癌患者带来了新的治疗选择。目前DESTINY-Breast 06研究也正在进行中,期待能够提供更多指导临床实践的结果。

TROPiCS-02是一项Ⅲ期临床试验,旨在探索戈沙妥珠单抗在接受过内分泌治疗、CDK4/6抑制剂以及经历过至少2线但不超过4线化疗的激素受体阳性、HER2阴性晚期乳腺癌患者中的疗效<sup>[23]</sup>。PFS结果显示,SG对比医师选择的化疗方案使患者的预后得到一定的改善(5.5个月 vs 4.0个月,  $P=0.0003$ )。2022年ESMO年会上报告了该研究的事后分析:基于HER2表达状态评价SG在激素受体阳性、HER2阴性转移性乳腺癌的疗效。结果显示,52%的受试者 [ $n=283$ , SG组149例,医生选择的治疗(treatment of physician's choice, TPC)组134例]为HER2低表达,SG和TPC的中位PFS分别为6.4和4.2个月(HR=0.58,  $P<0.001$ ),与TROPiCS-02研究的意向治疗人群临床获益一致。

HER2低表达晚期乳腺癌治疗进展小结:

(1) HER2低表达乳腺癌属于特定的分子类型,并非独立的分子亚型。

(2) ADC治疗正在改变临床实践模式,但仍然需要明确概念、精准检测。

(3) 目前临床实践中,对于HER2低表达、激素受体阳性者还是归类于激素受体阳性乳腺癌;而HER2低表达、激素受体阴性者则归类于TNBC;虽然此类患者有ADC治疗的机会,但是对于激素受体阳性患者还是不能忽略标准的内分泌

治疗,激素受体阴性患者不能忽略标准的化疗、可能加以选择的免疫治疗及PAPR抑制剂等治疗。

## 5 总结

综上,关键性临床研究可能改变晚期乳腺癌临床实践,但临床实际中还要综合考虑研究证据级别、药物可及性、不良反应、安全性管理及患者意愿等因素,以期遵循指南、结合经验、尊重患者的意愿,为患者提供科学合理的个体化精准治疗。

**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] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, 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.
- [2] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会组织. 中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南-2022 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022.  
Organized by the Working Committee of the Guidelines of the Chinese Society of Clinical Oncology. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) breast cancer diagnosis and treatment guide-2022 [M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2022.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] ANDRÉ F, CIRUELOS E M, JURIC D, et al. Alpelisib plus fulvestrant for *PIK3CA*-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1 [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(2): 208-217.
- [6] RUGO H S, LEREBOURS F, CIRUELOS E, et al. Alpelisib plus fulvestrant in *PIK3CA*-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(4): 489-498.
- [7] HOWELL S J, CASBARD A, CARUCCI M, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer (FAKTION): overall

- survival, updated progression-free survival, and expanded biomarker analysis from a randomised, phase 2 trial [ J ] . *Lancet Oncol*, 2022, 23(7): 851-864.
- [ 8 ] 冀辰辰, 李健斌, 江泽飞. HER2阳性乳腺癌分层治疗新策略 [ J ] . *中国肿瘤临床*, 2022, 49(22): 1147-1150.
- JI C C, LI J B, JIANG Z F. New strategy for stratified treatment of HER2-positive breast cancer [ J ] . *Chin J Clin Oncol*, 2022, 49(22): 1147-1150.
- [ 9 ] WANG T, CHEN J Y, YANG J, et al. CSCO expert consensus on the diagnosis and treatment of breast cancer brain metastasis [ J ] . *Transl Breast Cancer Res*, 2022, 3: 22.
- [ 10 ] YAN Y, LI Q, LI J B. Round table discussion: strategies for the treatment of HER2-positive advanced breast cancer in the rising age of antibody-drug conjugates [ J ] . *Transl Breast Cancer Res*, 2022, 3: 18.
- [ 11 ] HURVITZ S A, HEGG R, CHUNG W P, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial [ J ] . *Lancet*, 2023, 401(10371): 105-117.
- [ 12 ] 肖玉铃, 朱秀之, 江一舟, 等. 三阴性乳腺癌精准治疗研究的新进展与未来展望 [ J ] . *中国癌症杂志*, 2022, 32(8): 669-679.
- XIAO Y L, ZHU X Z, JIANG Y Z, et al. New research advances and future prospect in precision treatment of triple-negative breast cancer [ J ] . *China Oncol*, 2022, 32(8): 669-679.
- [ 13 ] JIANG Y Z, MA D, SUO C, et al. Genomic and transcriptomic landscape of triple-negative breast cancers: subtypes and treatment strategies [ J ] . *Cancer Cell*, 2019, 35(3): 428-440. e5.
- [ 14 ] 龚畅, 林群, 宋尔卫. 肿瘤免疫治疗机制及乳腺癌免疫治疗进展 [ J ] . *中华临床医师杂志 (电子版)*, 2020, 14(11): 857-861.
- GONG C, LIN Q, SONG E W. Mechanism of immunotherapy and progress in immunotherapy of breast cancer [ J ] . *Chin J Clin Electron Ed*, 2020, 14(11): 857-861.
- [ 15 ] YANG L B, LIU Q, ZHANG X Q, et al. DNA of neutrophil extracellular traps promotes cancer metastasis via CCDC25 [ J ] . *Nature*, 2020, 583(7814): 133-138.
- [ 16 ] 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(1): 3011.
- [ 17 ] WANG B Y, SUN T, ZHAO Y N, et al. A randomized phase 3 trial of gemcitabine or nab-paclitaxel combined with cisplatin as first-line treatment in patients with metastatic triple-negative breast cancer [ J ] . *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4025.
- [ 18 ] SCHMID P, ADAMS S, RUGO H S, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer [ J ] . *N Engl J Med*, 2018, 379(22): 2108-2121.
- [ 19 ] MILES D, GLIGOROV J, ANDRÉ F, et al. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer [ J ] . *Ann Oncol*, 2021, 32(8): 994-1004.
- [ 20 ] CORTES J, RUGO H S, CESCÓN D W, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer [ J ] . *N Engl J Med*, 2022, 387(3): 217-226.
- [ 21 ] BARDIA A, HURVITZ S A, TOLANEY S M, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer [ J ] . *N Engl J Med*, 2021, 384(16): 1529-1541.
- [ 22 ] 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.
- [ 23 ] RUGO H S, BARDIA A, MARMÉ F, et al. Sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer [ J ] . *J Clin Oncol*, 2022, 40(29): 3365-3376.

(收稿日期: 2022-12-30 修回日期: 2023-01-31)