



· 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、乳腺癌即刻乳房

重建手术。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14年主办上海市乳房重建论坛。以第一作者及通讯作者在SCI收录期刊上发表论文100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、上海市科学技术委员会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防控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。

## 2023年中国乳腺癌重要临床研究成果及最新进展

张琪<sup>1</sup>，修秉虬<sup>1</sup>，吴灵<sup>1, 2</sup>

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] 乳腺癌是全球女性发病率最高的恶性肿瘤，严重威胁女性健康。随着乳腺癌分期分型诊治原则的确立和新型抗肿瘤药物的研发与应用，乳腺癌患者的生存情况和生活质量不断得到改善。中国乳腺癌患者基数大，具有独特的发病特征，需要不断探索更合适的治疗策略；临床研究的体量和水平也在不断提升。2023年，针对不同亚型乳腺癌均有重要的临床研究成果。在外科治疗方面，关于靶向腋窝淋巴结清扫的临床试验和对侧乳腺癌风险预测*BRC4*-CRisk模型的建立为外科降阶梯治疗提供了更多的证据；在人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2, HER2）阳性乳腺癌方面，吡咯替尼在晚期乳腺癌治疗中显示出明显疗效；在三阴性乳腺癌方面，精准分型治疗和免疫治疗持续改善患者的生存情况；在激素受体阳性乳腺癌方面，对低风险患者豁免化疗以及探索内分泌治疗耐药后的可选方案均有重要研究成果；在*BRC4*突变方面，BGB-290-201临床研究进一步确认了多腺苷二磷酸核糖聚合酶 [poly(ADP-ribose) polymerase, PARP] 抑制剂用于中国人群的治疗效果和安全性，对晚期HER2阴性携带*BRC4*胚系（germline *BRC4*, *gBRC4*）1/2突变的乳腺癌患

第一作者：张琪（ORCID: 0000-0003-0876-7495），博士，复旦大学附属肿瘤医院博士后，E-mail: zhang\_qi12@fudan.edu.cn。

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。

者, 帕米帕利将会是一个理想的治疗选择。本文对2023年中国乳腺癌领域的重要临床研究进行回顾, 总结关键结果, 以期为未来的临床研究提供参考。

[关键词] 乳腺癌; 临床研究; 临床试验; 研究进展

中图分类号: R737.9 文献标志码: A DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2024.02.001

**Progress of important clinical research of breast cancer in China in 2023** ZHANG Qi<sup>1</sup>, XIU Bingqiu<sup>1</sup>, WU Jiong<sup>1,2</sup> (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 is the most prevalent malignant tumor among women globally, posing a serious threat to women's health. With the establishment of staging and typing principles for breast cancer diagnosis and treatment, and the development and application of novel antitumor drugs, the survival and quality of life of breast cancer patients have been continuously improving. In China, the large base of breast cancer patients possesses unique incidence characteristics, necessitating ongoing exploration of more appropriate treatment strategies; the volume and level of clinical research are also continuously advancing. In 2023, significant clinical research results were reported for different subtypes of breast cancer. In surgical treatment, clinical trials on targeted axillary lymph node dissection and the establishment of a predictive model *BRCA*-CRisk for contralateral breast cancer risk provide more evidence for de-escalation in surgical treatment. In the area of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer, pyrotinib has shown significant efficacy in advanced breast cancer treatment. In triple-negative breast cancer, precision subtype treatment and immunotherapy continue to improve patient survival. For hormone receptor-positive breast cancer, significant research results were obtained in exempting low-risk patients from chemotherapy and exploring alternative options after resistance to endocrine therapy. In the aspect of *BRCA* mutations, BGB-290-201 further confirmed the therapeutic efficacy and safety of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the Chinese population. For advanced HER2-negative patients carrying germline *BRCA* (*gBRCA*)1/2 mutations, pamiparib will be an ideal treatment choice. This article reviews the important clinical research in the field of breast cancer in China in 2023, summarizes key results, and aims to provide reference ideas for future clinical research.

[Keywords] Breast cancer; Clinical research; Clinical trials; Research progress

乳腺癌是威胁女性健康的首位恶性肿瘤<sup>[1]</sup>, 中国女性乳腺癌每年新发病例数约42万例, 死亡病例12万例<sup>[2]</sup>, 乳腺癌防治工作任重而道远。如何有效地治疗乳腺癌, 延长患者的生存期, 同时改善患者的生活质量, 始终是乳腺癌临床研究的重要目标。在过去的一年里, 中国乳腺癌诊治领域涌现出众多高质量的临床研究, 取得卓越成果, 对临床治疗格局产生了深远的影响。本文将从外科治疗、人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 阳性型乳腺癌、三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC)、激素受体 (hormone receptor, HR) 阳性型乳腺癌和*BRCA* 突变乳腺癌等5个方面, 回顾2023年中国乳腺癌领域已发表的重要临床研究结果, 探讨临床诊治发展的新方向, 为后续研究提供参考。

### 1 乳腺癌淋巴结外科领域的重要临床研究进展

乳腺癌区域淋巴结的处理是外科手术治疗的

热点问题之一, 如何准确地评估早期乳腺癌患者新辅助治疗后腋窝状态, 探索豁免腋窝淋巴结清扫术 (axillary lymph node dissection, ALND) 的可行性和肿瘤学安全性, 是当前乳腺外科临床研究的一个重要方向<sup>[3-4]</sup>。靶向腋窝淋巴结清扫 (targeted axillary dissection, TAD) 是指在新辅助治疗前, 在超声引导下将标记夹放置于穿刺活组织病理学检查证实阳性的腋窝淋巴结, 新辅助治疗后行前哨淋巴结活检, 并同时切除标记的活检阳性淋巴结<sup>[5]</sup>。由复旦大学附属肿瘤医院开展的一项单中心前瞻性临床试验, 探讨了新辅助化疗后非放射性TAD用于淋巴结阳性乳腺癌患者的临床可行性和肿瘤学安全性<sup>[6]</sup>。研究纳入了353例cT<sub>1-4</sub>N<sub>1-3</sub>M<sub>0</sub>期的乳腺癌患者, 患者预先接受了阳性淋巴结标记。新辅助治疗后, 在322例符合条件的患者中, 85例直接行ALND, 85例仅行TAD, 152例行TAD+ALND。结果显示, TAD假阴性率为12.2% (95% CI: 6.0%~21.3%), 其

中基线cN<sub>1</sub>期患者假阴性率降至6.0% (95% CI: 1.7%~14.6%)。与单一示踪剂相比, 双示踪剂对降低非放射性TAD的假阴性率效果有限。中位随访36.6个月, TAD组的3年无淋巴结复发率为100.0%, ALND组为98.7%。TAD组患者的无进展生存 (progression-free survival, PFS) 率同样显著优于ALND组患者 (3年PFS率为98.8% vs 89.9%,  $P=0.022$ )。该临床试验提示, 非放射性TAD作为新辅助治疗后腋窝分期的微创方法, 具有临床可行性和安全性, 适用于活检证实初始cN<sub>1</sub>期患者, 可以避免ALND导致的并发症, 使患者切实获益。

对侧预防性乳房切除术 (contralateral prophylactic mastectomy, CPM) 也是近年来临床讨论的热点问题之一, 但目前指南对于CPM的实施尚缺乏明确指导。*BRCA*基因胚系突变是对侧乳腺癌发生的主要危险因素之一, CPM可显著降低*BRCA*致病突变携带者对侧乳腺癌发生风险 (>90%), 尤其对于早期乳腺癌年轻患者<sup>[7]</sup>。但如何选择合适的患者进行CPM仍缺乏具体参考。针对这一问题, 北京大学肿瘤医院解云涛教授团队建立并验证了全球首个*BRCA*致病突变携带者对侧乳腺癌风险预测模型*BRCA-CRisk*<sup>[8]</sup>。该研究使用491例*BRCA*致病突变携带者作为建模队列, 根据多因素比例风险回归分析结果建立对侧乳腺癌风险预测列线图, 另外205例作为独立验证队列。对建模队列中位随访7.0年后, 发生对侧乳腺癌66例。根据多因素比例风险回归分析, 最终筛选出4个因素与对侧乳腺癌风险显著相关并被纳入*BRCA-CRisk*预测模型的建立: 首次发生乳腺癌年龄较小 (连续变量,  $P=0.002$ ); 乳腺癌和 (或) 卵巢癌一级家族史 (风险比为1.89, 95% CI: 1.16~3.08,  $P=0.011$ ); *BRCA*基因3'区附近变异 (风险比为2.01, 95% CI: 1.23~3.30,  $P=0.006$ ); 内分泌治疗 (风险比为0.54, 95% CI: 0.33~0.88,  $P=0.013$ )。对于*BRCA*致病突变携带者, 该模型预测对侧乳腺癌5和10年累积风险真假阳性率曲线下面积分别为0.775和0.702, 验证队列为0.750和0.691。*BRCA-CRisk*可以准确地预测*BRCA*致病突变携带者发生对侧乳腺癌10年绝对累积风险, 可作为临床医师和患者作出是否需要行CPM决策

的重要参考工具。

## 2 HER2阳性乳腺癌重要临床研究进展

HER2阳性乳腺癌约占所有乳腺癌类型的20%, 具有侵袭性强、预后差等特点, 抗HER2靶向药物的应用可改善HER2阳性患者的生存, 但仍有部分患者在治疗过程中发生耐药, 需要新型药物来不断改善疗效。吡咯替尼是中国自主研发的一种小分子、不可逆性口服酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI), 可与HER1/HER2/HER4的细胞内激酶区腺苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 结合位点共价结合, 阻断下游信号转导通路激活, 从而抑制肿瘤生长<sup>[9]</sup>。

PHILA研究<sup>[10]</sup>是一项双盲、多中心、随机对照的Ⅲ期临床试验, 旨在评估吡咯替尼+曲妥珠单抗+多西他赛 (PyHT) 方案一线治疗HER2阳性转移性乳腺癌的疗效和安全性。该研究共入组590例患者, 中位随访时间15.5个月。结果显示, 吡咯替尼治疗组对比安慰剂组中位PFS显著延长 (24.3个月 vs 10.4个月, HR=0.41, 95% CI: 0.32~0.53,  $P<0.001$ )。在安全性方面, 吡咯替尼治疗组的297例患者中, 有267例 (90%) 报告了3级及以上的治疗相关不良事件, 安慰剂组这一比例为76% (224/293), 吡咯替尼组无治疗相关死亡病例, 对照组有1例治疗相关死亡 (<1%, 糖尿病高渗性昏迷)。PHILA研究是首个将大分子单抗和小分子TKI联合用于HER2阳性晚期乳腺癌一线治疗的临床试验, 为抗HER2一线治疗提供了新思路。

在HER2阳性晚期乳腺癌后线治疗方面, 吡咯替尼同样显示出良好的疗效。PICTURE研究<sup>[11]</sup>是一项单臂、多中心、Ⅱ期临床研究, 旨在探索在曲妥珠单抗原发耐药的晚期HER2阳性乳腺癌患者中, 吡咯替尼联合卡培他滨治疗方案的疗效和安全性。该研究共入组100例患者, 中位随访20.1个月, 总人群的中位PFS为11.8个月 (95% CI: 8.4~15.1), 客观有效率为70.0%。中位缓解时间为13.8个月, 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为87.0%。安全性方面, 最常见的≥3级治疗紧急不良事件是腹泻 (24.0%), 没有发生与治疗相关的死亡。该研究结果提示, 吡咯替尼联合卡培他滨方案在晚期HER2阳性乳腺癌患者治疗中效果良好, 有望

成为曲妥珠单抗原发性耐药患者的另一治疗选择。另一项由中山大学肿瘤防治中心主导开展的单臂、多中心Ⅱ期前瞻性临床研究,探索了吡咯替尼联合长春瑞滨治疗HER2阳性经治转移性乳腺癌的可行性<sup>[12]</sup>。该研究入组了39例接受过曲妥珠单抗或曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗治疗的HER2阳性转移性乳腺癌患者,中位随访时间为16.3个月(95% CI: 5.3~27.2)。中位PFS为6.4个月(95% CI: 4.0~8.8)。总体缓解率(objective response rate, ORR)为43.6%(95% CI: 27.8%~60.4%), DCR为84.6%(95% CI: 69.5%~94.1%),提示吡咯替尼联合长春瑞滨可作为晚期HER2阳性乳腺癌的二线替代方案。

HR阳性/HER2阳性乳腺癌约占所有乳腺癌的10%,对于这一类型的转移性乳腺癌患者,抗HER2靶向治疗联合化疗是一线治疗方案。既往研究<sup>[13]</sup>表明,在HR阳性患者中,化疗相比内分泌治疗的毒性发生率更高,需要继续探索毒性更低的治疗方案以提高患者的生活质量。PLEHERM研究<sup>[14]</sup>是一项单臂、多中心Ⅱ期临床研究,入组了53例HR阳性/HER2阳性转移性乳腺癌患者,入组患者接受吡咯替尼联合来曲唑治疗。中位随访时间11.6个月,临床获益率(clinical benefit rate, CBR)为71.7%(95% CI: 57.7%~83.2%), ORR为64.2%(95% CI: 49.8%~76.9%)。中位PFS为13.5个月(95% CI: 10.7~18.7)。安全性方面,最常见的≥3级不良反应事件是腹泻(18.9%),1例患者因不良事件而停止治疗,无治疗相关死亡的发生。该试验结果提示,吡咯替尼联合来曲唑可能成为HR阳性/HER2阳性转移性乳腺癌患者一线治疗的“去化疗”方案,为这一类型患者提供新的治疗选择。另一项PLEASURABLE研究<sup>[15]</sup>于2023年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)年会上报告了初步结果。该研究探索了吡咯替尼、达尔西利联合内分泌治疗的免化疗纯口服治疗方案在三阳性转移性乳腺癌患者治疗中的有效性和安全性。结果显示,该方案的ORR为68.1%,DCR达100.0%,需要等待PFS等数据的揭示,为晚期三阳性患者“去化疗”进一步增加证据。

### 3 TNBC重要临床研究进展

TNBC占有侵袭性乳腺癌的15%,具有复发风险高和患者预后差等特点。TNBC对后线标准化疗的应答率只有5%~10%,且治疗选项有限,亟待探索新的治疗策略和方案<sup>[16]</sup>。2019年,复旦大学肿瘤医院邵志敏教授团队根据TNBC不同基因特征,将TNBC分为免疫调节型(immunomodulatory subtype, IM)、腔面/雄激素受体型(luminal androgen receptor subtype, LAR)、基底/免疫抑制型(basal-like immunosuppressed, BLIS)、间质型(mesenchymal-like subtype, MES)共4个亚型,在国际上首次提出“复旦分型”标准<sup>[17]</sup>。FUTURE临床试验<sup>[18]</sup>是一项Ⅱ期前瞻性伞形临床试验,共纳入141例转移后三线治疗失败TNBC患者,根据“复旦分型”及基因组特征,分入7个平行组给予不同的靶向药物方案进行治疗:①吡咯替尼联合卡培他滨;②雄激素受体抑制剂为主的治疗;③程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)单抗联合白蛋白结合型紫杉醇;④多腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly(ADP-ribose) polymerase, PARP]抑制剂为主的治疗;⑤血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)/血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)抑制剂为主的治疗;⑥VEGFR抑制剂为主的治疗;⑦哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂联合白蛋白结合型紫杉醇。结果显示,42例患者确认达到客观缓解(29.8%, 95% CI: 22.4%~38.1%)。68例(48.2%, 95% CI: 39.7%~56.8%)患者实现了疾病控制。中位随访时间18.3个月(95% CI: 16.7~19.9),中位PFS为3.4个月(95% CI: 2.7~4.2),中位总生存10.7个月(95% CI: 9.1~12.3)。基因组学结合临床病理学分析结果表明,临床及基因组参数与治疗效果显著相关。FUTURE临床试验结果证明,TNBC精准分型策略可以有效地入组适宜患者,获得确切疗效,为未来的临床探索提供方向。近期公布结果的FUTURE-SUPER试验<sup>[19]</sup>是针对晚期TNBC一线治疗的随机对照伞形Ⅱ期临床试验,在中位随访22.5个月后,精准治疗组

的中位PFS显著长于对照组（11.3个月 vs 5.8个月），其中，IM亚型是中位PFS获益幅度最大的亚型，绝对获益高达8.6个月（15.1个月 vs 6.5个月），也是目前已知的全球最佳生存获益。该研究进一步评估了基于分子亚型和基因组标志物的精准治疗在晚期TNBC一线治疗中的疗效，充分证实了基于“复旦分型”开展一线精准治疗的有效性和安全性，将对晚期TNBC的治疗格局产生深远的影响。

对于部分早期或局部晚期的TNBC，术前新辅助治疗仍是首要选择<sup>[20]</sup>。新辅助治疗可以使患者获得手术或保乳机会，还可以根据疗效指导术后辅助治疗。KEYNOTE-522、IMpassion031研究证实，免疫检查点抑制剂帕博利珠单抗、阿替利珠单抗联合化疗术前新辅助治疗可显著提高早期TNBC的疗效<sup>[21-22]</sup>。卡瑞利珠单抗是中国原研的免疫检查点抑制剂，是一种完全人源化的结合PD-1的高亲和力单克隆抗体，目前已在肺癌、肝癌、食管癌、鼻咽癌以及淋巴瘤等多个瘤种中获批适应证<sup>[23-24]</sup>。由河南省肿瘤医院开展的一项单臂、开放标签、II期临床研究，首次探讨了早期TNBC术前使用卡瑞利珠单抗+白蛋白结合型紫杉醇+表柔比星新辅助治疗的有效性和安全性<sup>[25]</sup>。研究共入组39例患者，主要研究终点为完全病理学缓解率（pathological complete response, pCR），次要研究终点包括安全性、ORR、PFS等。结果显示，25例患者获得pCR，pCR率为64.1%（95% CI: 47.2%~78.8%）。ORR达89.7%（95% CI: 74.8%~96.7%），其中部分缓解患者35例。安全性方面，30例患者（76.9%）发生3或4级治疗相关不良事件，没有治疗相关的死亡事件。该研究结果表明，术前采用卡瑞利珠单抗+白蛋白结合型紫杉醇+表柔比星新辅助治疗对早期TNBC具有良好的疗效，且安全性可控，可成为新的治疗选择。

免疫治疗在晚期TNBC治疗中也显示出良好的效果。由中国人民解放军总医院江泽飞教授牵头开展的TORCHLIGHT研究是一项多中心、III期随机对照临床试验，旨在评估特瑞普利单抗联合纳米白蛋白结合型紫杉醇（nanoparticle albumin-bound-paclitaxel, nab-P）治疗转移性或复发性TNBC的疗效和安全性<sup>[26]</sup>。结果显

示，与对照组相比，特瑞普利单抗联合nab-P可显著延长程序性死亡受体配体-1（programmed death ligand-1, PD-L1）阳性人群的PFS（8.4个月 vs 5.6个月），将疾病进展或死亡风险降低35%（风险比为0.65，95% CI: 0.470~0.906； $P=0.0102$ ）。在意向性治疗（intention-to-treat, ITT）人群中，PFS也有相似的改善趋势。在总生存（overall survival, OS）方面，PD-L1阳性和ITT人群中均观察到治疗组患者有明显获益。其中PD-L1阳性人群中，两组患者中位OS分别为32.8和19.5个月（风险比为0.62，95% CI: 0.414~0.914； $P=0.0148$ ）；ITT人群中，中位OS分别为33.1和23.5个月（风险比为0.69，95% CI: 0.513~0.932； $P=0.0145$ ）。安全性方面，两组患者在治疗期间出现的不良事件和死亡事件的发生率相似。TORCHLIGHT研究结果提示，特瑞普利单抗联合nab-P可显著改善PD-L1阳性转移性或复发性TNBC患者的PFS，且安全性可控，进一步验证了化疗联合免疫检查点抑制剂治疗晚期TNBC的临床价值。抗体药物偶联物（antibody-drug conjugate, ADC）的迅速发展也在改变TNBC的治疗格局。戈沙妥珠单抗（sacituzumab govitecan, SG）是一种由人源化Trop-2单抗与细胞毒性小分子药物SN-38通过可裂解连接子链接而成的ADC，可实现高精度、高疗效、高安全耐受性的治疗<sup>[27]</sup>。IMMU-132-01、ASCENT研究均证实了SG对TNBC良好的疗效和安全性，但这些研究所入组的亚洲患者不足5%<sup>[28-29]</sup>。为进一步探索SG在中国TNBC患者中的疗效和安全性，徐兵河院士牵头开展了一项名为EVER-132-001<sup>[30]</sup>的II b期、多中心、单臂临床研究。研究者从全国15个研究中心入组晚期TNBC女性患者80例（中位年龄47.6岁），既往接受过至少二线（中位四线）化疗失败，接受SG治疗直至疾病进展或毒性反应无法耐受。结果显示，80例患者完成SG中位剂量16剂（2~26）和中位8个（1~13）治疗周期的治疗。ORR为38.8%（95% CI: 28.06%~50.30%），临床获益率为43.8%（95% CI: 32.68%~55.30%），中位缓解持续期5.59个月（95% CI: 5.585~未达终点），中位PFS仅5.55个月（95% CI: 4.14~未达终点）。与既往

的ASCENT研究、IMMU-132-01研究疗效保持了良好的一致性。在安全性方面,  $\geq 3$ 级治疗相关不良反应(treatment emergent adverse event, TEAE)的发生率为71.3%, 仅1例患者因SG相关TEAE停药。提示SG在中国晚期转移性TNBC患者中具有良好获益, 且耐受性良好, 可作为新的治疗选择。

#### 4 激素受体阳性乳腺癌重要的临床研究进展

对于HR阳性乳腺癌, 如何确定辅助治疗的策略、是否可以使部分低风险患者豁免化疗, 始终是临床关注的重要问题之一。北京大学肿瘤医院牵头开展的一项多中心、前瞻性研究, 旨在探究术前内分泌治疗预后指数(preoperative endocrine prognostic index, PEPI)在ER $\geq 50\%$ 阳性/HER2阴性患者辅助治疗中的预后预测价值<sup>[31]</sup>。研究共入组410例绝经后的早期乳腺癌患者, 术前均接受4个月的新辅助内分泌治疗, 在352例纳入分析的患者中, 9例获得pCR, 128例PEPI=0, 56例PEPI=1, 这些患者接受术后辅助内分泌治疗。其余PEPI $\geq 2$ 的患者由医师选择是否接受辅助化疗。中位随访60个月后, PEPI为0~1或pCR患者的5年无复发生存率明显优于PEPI $\geq 2$ 的患者(99.5% vs 93.7%,  $P=0.028$ )。在PEPI $\geq 2$ 的患者中, 接受术后辅助化疗并未显示出明显的生存获益。该结果提示, 对于术前新辅助内分泌治疗反应较好、复发风险低、绝经后的这类患者, 可以安全地豁免化疗, 以提高患者的生活质量。

对于晚期HR阳性乳腺癌患者, 内分泌治疗耐药是主要难题之一。CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗作为一线和二线治疗已被证明可以改善HR阳性/HER2阴性晚期乳腺癌患者的生存结果<sup>[32]</sup>。达尔西利是一款新型CDK4/6抑制剂, 在Ⅲ期临床试验DAWNA-1<sup>[33]</sup>中, 与氟维司群联合治疗可延长HR阳性/HER2阴性晚期乳腺癌内分泌治疗耐药患者的PFS。DAWNA-2<sup>[34]</sup>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来曲唑或阿那曲唑一线治疗HR阳性/HER2阴性晚期乳腺癌的疗效和安全性。研究纳入456例患者, 其中达尔西利联合内分泌治疗组303例, 安慰剂联合内分泌治疗组153例, 中位随访时间21.6个月。结果显示, 达尔西利组的

中位PFS为30.6个月(95% CI: 30.6~未达到), 安慰剂组为18.2个月(95% CI: 16.5~22.5), 达尔西利可以降低49%的疾病进展或死亡风险(风险比为0.51, 95% CI: 0.38~0.69,  $P<0.000$ )。达尔西利组的ORR为57.4%, 相较于对照组提高了10%。安全性方面, 达尔西利的不良事件与既往研究中报道的相似, 并未出现新的安全性事件。研究组主要不良事件为血液学毒性。因不良反应而减量(32%)和中断治疗的比例较低(4%), 显示出达尔西利有较好的耐受性。此外, DAWNA-2入组了39.6%的绝经前(含围绝经期)患者, 入组人群更贴近中国乳腺癌患者的发病特征, 为探索中国HR阳性/HER2阴性晚期乳腺癌患者的治疗策略提供了更多可能。

#### 5 BRCA突变乳腺癌重要临床研究进展

BRCA1/2基因是目前已知最主要的乳腺癌易感基因, BRCA1/2基因突变会导致乳腺癌患病风险增加, 且预后相对较差<sup>[35]</sup>。针对DNA损伤修复机制的靶向治疗是近年来研究的热点, 以他拉唑帕利和奥拉帕利为代表的PARP抑制剂已被美国FDA批准用于携带胚系(germline BRCA, gBRCA) 1/2突变的HER2阴性局部晚期或转移性乳腺癌的治疗<sup>[36-37]</sup>。但PARP抑制剂用于中国乳腺癌患者的疗效及安全性如何, 仍需要更多临床证据。BGB-290-201研究<sup>[38]</sup>是一项开放标签、单臂的Ⅱ期临床研究, 在中国25家中心开展, 旨在探索帕米帕利用于携带gBRCA突变晚期或转移性TNBC和HR阳性/HER2阴性乳腺癌患者的疗效和安全性。研究入组88例HER2阴性、二线经治以内的gBRCA突变乳腺癌患者, 其中TNBC 62例, HR阳性/HER2阴性26例。受试者接受帕米帕利60 mg口服, 每天2次, 连续28天。结果显示, TNBC队列中, ORR为38.2%(95% CI: 25.4%~52.3%), 中位反应持续时间为7.0个月(95% CI: 3.9~不可估计); HR阳性/HER2阴性队列中, ORR为61.9%(95% CI: 38.4%~81.9%), 中位反应持续时间为7.5个月(95% CI: 5.6~14.8)。最常见的 $\geq 3$ 级的治疗期间不良事件是血液学事件(贫血、中性粒细胞计数减少和白细胞计数减少)。BGB-290-201研究进一步确认了PARP抑制剂用于中国人群的治疗效果和安全性, 对晚期HER2阴性携带

gBRCA1/2突变的乳腺癌患者，帕米帕利将会是一个理想的治疗选择。

## 6 小结与展望

在过去的1年中，中国乳腺癌临床治疗领域较2022年<sup>[39]</sup>取得了多项突破性进展。外科降阶梯治疗的持续探索将不断提高患者的生活质量。抗HER2靶向治疗的持续发展，尤其是TKI药物吡咯替尼的研发与应用，将为各个阶段的HER2阳性乳腺癌患者提供新的治疗选择。TNBC分型治疗、免疫治疗和靶向治疗的一系列进展，将明显推进乳腺癌患者的精准治疗，使患者生存获益最大化。对于HR阳性乳腺癌患者，豁免化疗以及内分泌耐药后的治疗选择仍是研究重点。值得一提的是，中国原研药在众多临床试验中表现亮眼，吡咯替尼、达尔西利、帕米帕利等药物的良好疗效也在改变国内甚至世界范围内的乳腺癌治疗格局。在未来，越来越多的优秀临床试验将为乳腺癌诊治提供新方向，促进中国乳腺癌综合治疗水平的提高和新型抗肿瘤药物的发展，进一步延长患者的生存期，提高患者的生活质量。

**利益冲突声明：**所有作者均声明不存在利益冲突。

### 作者贡献声明：

张琪：资料收集，文章撰写与修改。

修秉虬：资料收集，文章撰写。

吴昊：主题指导，文章撰写与修改。

## [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] 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*, 2022, 135(5): 584–590.
- [3] BOILEAU J F, POIRIER B, BASIK M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(3): 258–264.
- [4] KUEHN T, BAUERFEIND I, FEHM T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(7): 609–618.
- [5] CAUDLE A S, YANG W T, KRISHNAMURTHY S, et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: implementation of targeted axillary dissection [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(10): 1072–1078.
- [6] WU S Y, LI J W, WANG Y J, et al. Clinical feasibility and oncological safety of non-radioactive targeted axillary dissection after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: a prospective diagnostic and prognostic study [J]. *Int J Surg*, 2023, 109(7): 1863–1870.
- [7] HARTMANN L C, SELLERS T A, SCHAID D J, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in *BRCA1* and *BRCA2* gene mutation carriers [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2001, 93(21): 1633–1637.
- [8] SUN J, CHU F T, PAN J N, et al. *BRCA*-CRisk: a contralateral breast cancer risk prediction model for *BRCA* carriers [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(5): 991–999.
- [9] LI X, YANG C Y, WAN H, et al. Discovery and development of pyrotinib: a novel irreversible EGFR/HER2 dual tyrosine kinase inhibitor with favorable safety profiles for the treatment of breast cancer [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, 110: 51–61.
- [10] MA F, YAN M, LI W, et al. Pyrotinib versus placebo in combination with trastuzumab and docetaxel as first line treatment in patients with HER2 positive metastatic breast cancer (PHILA): randomised, double blind, multicentre, phase 3 trial [J]. *BMJ*, 2023, 383: e076065.
- [11] CAO J, TENG Y E, LI H P, et al. Pyrotinib plus capecitabine for trastuzumab-resistant, HER2-positive advanced breast cancer (PICTURE): a single-arm, multicenter phase 2 trial [J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 300.
- [12] JIANG K K, HONG R X, XIA W, et al. Pyrotinib combined with vinorelbine in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer: a multicenter, single-arm, prospective study [J]. *Cancer Res Treat*, 2023. Online ahead of print.
- [13] 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.
- [14] HU Z Y, YAN M, XIONG H H, et al. Pyrotinib in combination with letrozole for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer (PLEHERM): a multicenter, single-arm, phase II trial [J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 226.
- [15] ZHANG J, MENG Y C, WANG B Y, et al. PLEASURABLE: results and biomarkers analysis from the phase II study of dalpiciclib combined with pyrotinib and endocrine therapy (ET) in women with dual-receptor positive (ER+/HER2+) metastatic breast cancer (MBC) [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16\_suppl): 1046.
- [16] 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): 647–661.

- 674–690.
- [ 17 ] 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.
- [ 18 ] LIU Y, ZHU X Z, XIAO Y, et al. Subtyping-based platform guides precision medicine for heavily pretreated metastatic triple-negative breast cancer: the FUTURE phase II umbrella clinical trial [ J ] . *Cell Res*, 2023, 33(5): 389–402.
- [ 19 ] FAN L, WANG Z H, MA L X, et al. Optimising first-line subtyping-based therapy in triple-negative breast cancer (FUTURE-SUPER): a multi-cohort, randomised, phase 2 trial [ J ] . *Lancet Oncol*, 2024: S1470–S2045(23)00579–X.
- [ 20 ] BURSTEIN H J, CURIGLIANO G, LOIBL S, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen international consensus guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019 [ J ] . *Ann Oncol*, 2019, 30(10): 1541–1557.
- [ 21 ] SCHMID P, CORTES J, PUSZTAI L, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer [ J ] . *N Engl J Med*, 2020, 382(9): 810–821.
- [ 22 ] MITTENDORF E A, ZHANG H, BARRIOS C H, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial [ J ] . *Lancet*, 2020, 396(10257): 1090–1100.
- [ 23 ] LIU J Q, LIU Q, LI Y, et al. Efficacy and safety of camrelizumab combined with apatinib in advanced triple-negative breast cancer: an open-label phase II trial [ J ] . *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000696.
- [ 24 ] CHEN L, JIANG Y Z, WU S Y, et al. Famitinib with camrelizumab and nab-paclitaxel for advanced immunomodulatory triple-negative breast cancer (FUTURE-C-plus): an open-label, single-arm, phase II trial [ J ] . *Clin Cancer Res*, 2022, 28(13): 2807–2817.
- [ 25 ] WANG C Z, LIU Z Z, CHEN X C, et al. Neoadjuvant camrelizumab plus nab-paclitaxel and epirubicin in early triple-negative breast cancer: a single-arm phase II trial [ J ] . *Nat Commun*, 2023, 14(1): 6654.
- [ 26 ] JIANG Z F, OUYANG Q C, SUN T, et al. Toripalimab plus nab-paclitaxel in metastatic or recurrent triple-negative breast cancer: a randomized phase 3 trial [ J ] . *Nat Med*, 2024, 30(1): 249–256.
- [ 27 ] GOLDENBERG D M, CARDILLO T M, GOVINDAN S V, et al. Trop-2 is a novel target for solid cancer therapy with sacituzumab govitecan (IMMU-132), an antibody-drug conjugate (ADC) [ J ] . *Oncotarget*, 2015, 6(26): 22496–22512.
- [ 28 ] BARDIA A, MAYER I A, VAHDAT L T, et al. Sacituzumab govitecan-hziy in refractory metastatic triple-negative breast cancer [ J ] . *N Engl J Med*, 2019, 380(8): 741–751.
- [ 29 ] BARDIA A, TOLANEY S M, PUNIE K, et al. Biomarker analyses in the phase III ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer [ J ] . *Ann Oncol*, 2021, 32(9): 1148–1156.
- [ 30 ] XU B H, MA F, WANG T, et al. A phase II b, single arm, multicenter trial of sacituzumab govitecan in Chinese patients with metastatic triple-negative breast cancer who received at least two prior treatments [ J ] . *Int J Cancer*, 2023, 152(10): 2134–2144.
- [ 31 ] WANG X G, FAN Z Q, WANG X, et al. Neoadjuvant endocrine therapy for strongly hormone receptor-positive and HER2-negative early breast cancer: results of a prospective multicenter study [ J ] . *Breast Cancer Res Treat*, 2022, 195(3): 301–310.
- [ 32 ] BRAAL C L, JONGBLOED E M, WILTING S M, et al. Inhibiting CDK4/6 in breast cancer with palbociclib, ribociclib, and abemaciclib: similarities and differences [ J ] . *Drugs*, 2021, 81(3): 317–331.
- [ 33 ] 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.
- [ 34 ] ZHANG P, ZHANG Q Y, TONG Z S, et al. Dapiciclib plus letrozole or anastrozole versus placebo plus letrozole or anastrozole as first-line treatment in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer (DAWNA-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [ J ] . *Lancet Oncol*, 2023, 24(6): 646–657.
- [ 35 ] LIU M, XIE F, LIU M Y, et al. Association between *BRCA* mutational status and survival in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis [ J ] . *Breast Cancer Res Treat*, 2021, 186(3): 591–605.
- [ 36 ] LITTON J K, RUGO H S, EITL J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline *BRCA* mutation [ J ] . *N Engl J Med*, 2018, 379(8): 753–763.
- [ 37 ] ROBSON M, IM S A, SENKUS E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline *BRCA* mutation [ J ] . *N Engl J Med*, 2017, 377(6): 523–533.
- [ 38 ] XU B H, SUN T, SHI Y X, et al. Pamiparib in patients with locally advanced or metastatic HER2-negative breast cancer with germline *BRCA* mutations: a phase II study [ J ] . *Breast Cancer Res Treat*, 2023, 197(3): 489–501.
- [ 39 ] 邵志博, 杨犇龙, 吴昊. 2022年中国乳腺癌重要临床试验成果及最新进展 [ J ] . *中国癌症杂志*, 2023, 33(2): 103–109.  
SHAO Zhibo, YANG Benlong, WU Jiong. Progress of important clinical trials of breast cancer in China in 2022 [ J ] . *China Oncology*, 2023, 33(2): 103–109.

(收稿日期: 2024-01-16 修回日期: 2024-01-30)