



· 专家述评 ·



张剑，复旦大学附属肿瘤医院大内科主任医师。医疗特长：常见肿瘤（实体瘤）的诊断和治疗，乳腺癌和泌尿系统肿瘤的化疗/靶向治疗，抗肿瘤新药临床研究。担任上海市抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会候任主任委员、中国抗癌协会乳腺癌专业委员会常委、中国抗癌协会乳腺癌专业委员会青委会副召集人、国家抗肿瘤药物临床应用监测青年专家委员会副主任委员。以第一作者、共同第一作者和通信作者在SCI收录期刊上发表论文70余篇。主持国家自然科学基金面上项目、上海市自然科学基金等10余项课题。曾荣获“全国首届妇幼健康科技奖科技成果奖”一等奖两次、“上海医学科技奖”一等奖、“江苏省科学技术奖”一等奖、“上海市抗癌协会科技奖”一等奖等。

## 2023年ESMO乳腺癌治疗最新进展

周 腾, 张 剑

复旦大学附属肿瘤医院大内科, 复旦大学附属肿瘤医院 I 期临床试验病房, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 在2023年欧洲肿瘤内科学会 (European Society of Medical Oncology, ESMO) 年会上, 多项乳腺癌领域的最新研究成果公布。在早期乳腺癌方面, 免疫检查点抑制剂不仅持续证实了在三阴性乳腺癌新辅助治疗中的价值 (KEYNOTE-522和NeoTRIP), 也显示出其在激素受体+/人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2)-乳腺癌新辅助治疗中的潜在获益 (KEYNOTE-756和CheckMate 7FL); 细胞周期蛋白依赖性激酶4/6 (cyclin-dependent kinase 4/6, CDK4/6) 抑制剂 (如monarchE和NATALEE研究所示) 也巩固了在激素受体+/HER2-乳腺癌辅助强化治疗中的重要地位。在晚期乳腺癌治疗方面, 新的内分泌治疗选择及抗体药物偶联物 (如T-DXd和Dato-DXd) 为激素受体+/HER2-患者带来治疗新机遇; 汇总分析提示T-DXd对HER2+乳腺癌脑转移疗效表现突出; Dato-DXd联合免疫治疗、新靶点抗体药物偶联物HS-20089分别在一线和后线三阴性乳腺癌治疗中产生可喜效果。

[关键词] 乳腺癌治疗; 免疫检查点抑制剂; 细胞周期蛋白依赖性激酶4/6抑制剂; 抗体药物偶联物

中图分类号: R737.9 文献标志码: A DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2023.11.002

**The latest progress of breast cancer treatment at 2023 ESMO** ZHOU Teng, ZHANG Jian (Department of Medical Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Phase I Clinical Trial Center, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: ZHANG Jian, E-mail: syner2000@163.com.

[Abstract] At 2023 Annual Meeting of European Society of Medical Oncology (ESMO), Several latest research achievements in the field of breast cancer were announced. For early-stage breast cancer, immune checkpoint inhibitor has not only continued to prove their value in the neoadjuvant treatment of triple-negative breast cancer (KEYNOTE-522 and NeoTRIP), but also shown their potential benefit in the neoadjuvant therapy of hormone receptor+/human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)- breast

第一作者: 周腾 (ORCID: 0009-0004-8350-864X), 硕士在读。

通信作者: 张剑 (ORCID: 0000-0002-7890-4187), 博士, 主任医师, 复旦大学附属肿瘤医院 I 期临床试验病房副主任, E-mail: syner2000@163.com.

cancer (KEYNOTE-756 and CheckMate 7FL). Cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitors (as shown in the MONARCHE and NATALEE studies) have also solidified an important position in the adjuvant intensive treatment of hormone receptor+/HER2-breast cancer. In advanced breast cancer treatment, new endocrine therapy options and antibody-drug conjugate (T-DXd and Dato-DXd) have opened up new therapeutic opportunities for hormone receptor+/HER2- patients. Pooled analyses suggest that T-DXd has demonstrated outstanding efficacy in brain metastases of HER2+ breast cancer. Dato-DXd in combination with immunization and the new targeted antibody-drug conjugate HS-20089 produced promising efficacy in first-line treatment of and post-line triple-negative breast cancer, respectively.

[ Key words ] Breast cancer treatment; Immune checkpoint inhibitor; Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors; Antibody-drug conjugate

2023年10月召开的欧洲肿瘤内科学会 (European Society of Medical Oncology, ESMO) 年会备受关注, 多项乳腺癌领域的重要研究成果公布。其中既包括CDK4/6抑制剂、免疫治疗等乳腺癌辅助治疗领域的新证据, 也有抗体药物偶联物 (antibody-drug conjugate, ADC) 治疗等晚期乳腺癌治疗模式变革的新策略。这些新进展预示着乳腺癌精准医学已经进入全新的发展阶段。因此, 本文将重点对ESMO年会上公布的影响乳腺癌临床实践的研究予以深入阐述, 旨在为乳腺癌领域的广大临床医务工作者提供一定参考。

## 1 早期乳腺癌治疗新进展

2023年ESMO年会上早期乳腺癌领域公布了多项重磅研究进展, 其中免疫治疗和细胞周期蛋白依赖性激酶4/6 (cyclin-dependent kinase 4/6, CDK4/6) 抑制剂的关键研究进展备受关注。

### 1.1 激素受体+/人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) -早期乳腺癌

#### 1.1.1 免疫治疗

在免疫治疗领域, 激素受体+/HER2-乳腺癌一直被认为对免疫治疗反应不佳, 2023年ESMO年会上公布了两项免疫检查点抑制剂联合化疗用于激素受体+/HER2-早期乳腺癌的研究结果, 为我们重新认识在激素受体+患者人群中免疫治疗的临床价值带来了新的视角。

KEYNOTE-756研究<sup>[1]</sup>旨在评估帕博利珠单抗/安慰剂+化疗新辅助治疗, 序贯帕博利珠单抗/安慰剂+内分泌治疗辅助方案用于高危雌激素

受体 (estrogen receptor, ER) +/HER2-早期乳腺癌患者的疗效。该研究选择了淋巴结阳性、病灶较大及组织学高分级的ER+/HER2-早期乳腺癌患者 (T<sub>1c-2c</sub>N<sub>1-2</sub>或T<sub>3-4c</sub>N<sub>0-2</sub>; ER+/HER2-、乳腺浸润性导管癌3级)。试验的双重主要终点为病理学完全缓解 (pathological complete response, pCR) 率和无事件生存期 (event-free survival, EFS), 2023年ESMO年会上报告了该研究的pCR率结果, 在化疗基础上联合帕博利珠单抗进行新辅助治疗可实现高危ER+/HER2-早期乳腺癌患者的pCR率显著获益 (24.3% vs 15.6%, P=0.000 05)。安全性结果显示, 免疫治疗组的安全性是可控的。虽然本次披露了pCR率显著改善的结果, 但未来能否转换为EFS的改善还需进一步的随访验证。但该研究仍提示我们ER+/HER2-早期乳腺癌患者并不一定完全排除在新辅助免疫治疗的获益人群之外。

CheckMate 7FL研究<sup>[2]</sup>则评估了纳武利尤单抗对比安慰剂分别联合新辅助化疗和辅助内分泌治疗在高风险激素受体+/HER2-早期乳腺癌患者中的应用。研究期间由于辅助内分泌治疗格局的改变而进行了方案修订, 主要终点仅关注pCR率。结果显示, 与单纯化疗相比, 免疫治疗+化疗的组合方式可显著改善总人群的pCR率 (13.8% vs 24.5%, P=0.002 1), 提示未来有望通过细化患者分层进一步改善激素受体+/HER2-早期乳腺癌患者的预后。但要想将免疫治疗引入激素受体+/HER2-早期乳腺癌新辅助治疗的临床实践, 还需要观察更长期的EFS数据。

在KEYNOTE-756和CheckMate 7FL两项研

究中,我们发现免疫检查点抑制剂与化疗结合的新辅助疗法取得了非常相似的pCR率数据,都在24%左右。这两项研究的受试者均为高风险的ER+/HER2-乳腺癌患者,病理学类型多为Luminal B型,表明这类肿瘤可能对免疫治疗比较敏感。因此,虽然两项研究的入组条件有些许不同,但这一共性结果为该类型乳腺癌的治疗提供了新思路。

### 1.1.2 靶向治疗

在激素受体+/HER2-早期乳腺癌的靶向治疗方面,CDK4/6抑制剂辅助治疗的monarchE研究5年数据和NATALEE研究更新的亚组分析结果备受关注。

此前,在2020年圣安东尼奥乳腺癌研讨会(San Antonio Breast Cancer Symposium, SABCS)上,monarchE研究公布了中位随访19.1个月的结果,该研究达到预期主要终点<sup>[3]</sup>。此后,monarchE研究随访3、4年的数据不断披露,也让我们看到了接受阿贝西利治疗患者能够持续获益<sup>[4]</sup>。

2023年ESMO年会上,monarchE研究更是发布了长达5年的更新数据。结果显示,阿贝西利联合内分泌治疗组与单纯内分泌治疗组相比,5年无浸润性疾病生存(invasive disease-free survival, IDFS)率的绝对获益达7.6%,发生IDFS事件的风险降低32% [风险比(hazard ratio, HR)=0.680, 95% CI: 0.599~0.772,  $P<0.001$ ]; 5年无远处复发生存(distant recurrence-free survival, DRFS)率的绝对获益达6.7%,发生DRFS事件的风险降低32.5% (HR=0.675, 95% CI: 0.588~0.774,  $P<0.001$ )。同时安全性分析结果与既往一致,阿贝西利联合内分泌治疗组未报告新的安全性信号<sup>[5]</sup>。这一结果对于激素受体+/HER2-高危早期乳腺癌患者具有里程碑意义,即使在停止阿贝西利治疗2年后仍然可以看到Kaplan-Meier生存曲线保持分离,并且联合治疗组的绝对获益程度不断

增大,提示2年的阿贝西利辅助治疗带来了长达5年的持续获益。尽管总生存期(overall survival, OS)数据目前尚不成熟,但阿贝西利治疗组中发生转移的患者数更少,我们也将持续关注这一获益趋势是否在后续随访中能转换为患者OS的改善。

NATALEE研究的最新亚组分析结果也是激素受体+/HER2-中、高危早期乳腺癌患者接受CDK4/6抑制剂强化辅助治疗的重要组成部分。在之前的报道<sup>[6]</sup>中,NATALEE研究展示了中位随访3年的数据,使用较低剂量的瑞波西利(400 mg)联合内分泌治疗显著改善了IDFS和DRFS。2023年ESMO年会上公布的NATALEE亚组分析显示,在所有临床相关亚组中,相比于内分泌单药治疗,瑞波西利联合内分泌辅助治疗的IDFS获益与意向性治疗(intention-to-treat, ITT)分析人群一致<sup>[7]</sup>。NATALEE研究的亚组数据也提示我们或许中危早期乳腺癌患者也能从CDK4/6抑制剂辅助治疗中获益。但该研究在目前的随访截止时间内只有20%的患者完成了3年的瑞波西利治疗,因此这还是非常早期的数据。我们期待NATALEE研究更长随访时间结果的披露,以帮助临床医师更好地了解其获益情况。

在monarchE研究和NATALEE研究中,亚组的IDFS率获益一致,而且所有亚组均获益,包括Ki-67增殖指数、ER和孕激素受体(progesterone receptor, PR)等<sup>[8]</sup>。这说明无论Ki-67增殖指数高低及ER、PR表达如何,CDK4/6抑制剂辅助治疗可显著改善ER+/HER2-早期乳腺癌患者的IDFS。

### 1.2 三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)

在2023年ESMO年会上,除了激素受体+/HER2-乳腺癌这一亚型的患者治疗上取得进展之外,TNBC患者的治疗同样值得关注。其中,KEYNOTE-522研究和NeoTRIP研究成为了2023年ESMO年会的焦点。

KEYNOTE-522研究<sup>[9]</sup>是一项随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床试验,旨在比较对于早期TNBC患者新辅助化疗联合帕博利珠单抗治疗(术后接受帕博利珠单抗辅助治疗)与单纯新辅助化疗(术后接受安慰剂辅助治疗)的疗效及安全性。2023年ESMO年会上报告了KEYNOTE-522研究的长期更新数据。中位随访63.1个月后,再一次确证了新辅助帕博利珠单抗治疗联合化疗的持续获益,与对照组相比,60个月EFS率提高了9%(81.3% vs 72.3%),无论患者是否达到pCR,无论pCR结果如何,新辅助帕博利珠单抗治疗+化疗并在术后序贯帕博利珠单抗辅助治疗,相比于新辅助单纯化疗,可持续为Ⅱ~Ⅲ期TNBC患者带来EFS获益。上述结果提示对于达到pCR的患者,在新辅助治疗当中需要使用免疫治疗,同时在辅助治疗当中也同样需要加用免疫治疗。

NeoTRIP研究是一项随机、多中心、开放标签的Ⅲ期临床研究,旨在评估对于早期TNBC患者新辅助化疗(卡铂+白蛋白结合型紫杉醇)联合阿替利珠单抗治疗的疗效及安全性,与单纯新辅助化疗进行比较,同时两组患者在术后辅助阶段均未继续免疫治疗。此前该研究公布的pCR数据并未实现显著获益(48.6% vs 44.4%,  $P=0.48$ )<sup>[10]</sup>。在2023年ESMO年会上,该研究公布的EFS数据也未能实现显著获益(70.6% vs 74.9%,  $P=0.76$ )<sup>[11]</sup>。因此,阿替利珠单抗加入白蛋白结合型紫杉醇/卡铂也许并不能改善TNBC患者的EFS。

上述结果值得深思,为什么阿替利珠单抗新辅助治疗联合化疗未能在NeoTRIP研究中实现任何获益而帕博利珠单抗新辅助治疗联合化疗却可以带来持续获益,是因为人群不同,还是因为不同的免疫检查点抑制剂。阿替利珠单抗是程序性死亡[蛋白]配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)抑制剂,帕博利珠单抗是程序性死亡[蛋白]-1(programmed death-1, PD-1)

抑制剂,这是否会影响治疗结局,在IMpassion 031研究中,阿替利珠单抗联合蒽环类/紫杉烷类药物联合治疗TNBC的确能够实现获益<sup>[12]</sup>。KEYNOTE-522研究术后辅助治疗仍继续加用了免疫治疗,而NeoTRIP研究术后辅助治疗并未加用免疫治疗,这是否会影响治疗结局。目前,NeoTRIP研究的失利原因还需要进一步探索,但可以确认的是KEYNOTE 522研究证实了帕博利珠单抗新辅助治疗能够使早期TNBC患者获益。

同时,2023年ESMO年会报道无论是KEYNOTE-522研究还是NeoTRIP研究,新辅助治疗(免疫治疗+化疗)相比单纯新辅助治疗,更容易发现免疫介导的不良反应,其中KEYNOTE-522研究的发生概率更高。而且多数不良反应发生在新辅助治疗期间,且免疫治疗导致的不良反应可能是不可逆的。因此医师在选择治疗方案时需要权衡免疫治疗带来的潜在益处与增加的不良反应风险,在早期阶段,患者应该选择合适的治疗。

## 2 晚期乳腺癌治疗新进展

随着乳腺癌综合治疗水平的不断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得到了明显改善。同时,2023年ESMO年会上发布的多项突破性进展或将改变未来晚期乳腺癌的诊疗策略。我们就其中的转移性乳腺癌治疗进展分为激素受体+、HER2+、TNBC进行阐述。

### 2.1 激素受体+/HER2-晚期乳腺癌

#### 2.1.1 内分泌治疗

CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗已改变激素受体+/HER2-晚期乳腺癌的临床治疗模式。国内外指南推荐CDK4/6抑制剂联合芳香化酶抑制剂为内分泌治疗敏感的激素受体+/HER2-晚期乳腺癌患者的一线标准治疗方案,而氟维司群在内的选择性ER降解剂是二线内分泌治疗方案的基础。Ⅲ期FALCON研究<sup>[13]</sup>结果显示,与阿那曲唑相比,氟维司群作为激素受体+晚期乳腺癌的一线治疗,其中位无进展生存期(progression-

free survival, PFS) 的差异有统计学意义, 而最终OS分析结果中, 与阿那曲唑相比, 氟维司群的中位OS延长了2.1个月 (44.8个月 vs 42.7个月), 但差异并无统计学意义 (HR=0.97,  $P=0.7579$ ), 提示氟维司群单药内分泌方案仍有一定的提升空间, 而对于既往芳香化酶抑制剂治疗失败的人群, 以氟维司群为基础的联合方案或许更优。

### 2.1.2 ADC

目前CDK4/6抑制剂联合内分泌治疗出现疾病进展后尚无标准治疗方案。随着新型ADC药物的蓬勃发展, 已为内分泌难治性激素受体+/HER2-晚期乳腺癌患者带来了新的治疗选择。

激素受体+乳腺癌患者中, HER2低表达乳腺癌的占比可达55%~65%<sup>[14]</sup>。德曲妥珠单抗 (T-DXd) 作为一种新型的抗HER2 ADC药物, 既往DESTINY-Breast04研究<sup>[15]</sup>结果表明, 针对HER2低表达晚期乳腺癌患者, 与标准治疗相比, 无论激素受体状态如何, T-DXd组的PFS和OS差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 且安全性总体可控。DESTINY-Breast04研究打破了既往基于“阳或阴”的二元化选择, 为晚期乳腺癌患者带来了新的靶向治疗选择。同时, 2023年ESMO年会上更新的DESTINY-Breast04研究<sup>[16]</sup>最新生存数据显示, 中位随访32个月后, 无论是激素受体+人群还是总人群中, 相较于医师选择化疗 (treatment of physician's choice, TPC) 组, T-DXd组的中位PFS (激素受体+: 9.6个月 vs 4.2个月, HR=0.37; 总人群: 8.8个月 vs 4.2个月, HR=0.36) 和中位OS (激素受体+: 23.9个月 vs 17.6个月, HR=0.69; 总人群: 22.9个月 vs 16.8个月, HR=0.69) 均显著改善, 其延长随访数据继续支持T-DXd作为HER2低表达晚期乳腺癌患者的治疗新标准。

靶向滋养层细胞表面抗原2 (trophoblast cell-surface antigen 2, TROP-2) 的ADC药物在激素受体+/HER2-乳腺癌中已取得了重要进展, 除了

戈沙妥珠单抗已报道的TROPiCS-02研究外, 还有包括Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd)、SKB264在内的多款TROP-2 ADC药物正在研发中。Ⅲ期临床研究TROPION-Breast01<sup>[17]</sup>评估了Dato-DXd对比研究者选择的化疗方案在既往内分泌治疗进展且接受过一线或二线系统化疗的激素受体+/HER2-晚期乳腺癌中的疗效和安全性。中位随访9.7个月后, 与研究选择的化疗方案组相比, Dato-DXd组的中位PFS获得显著改善 (6.9个月 vs 4.9个月, HR=0.63,  $P<0.0001$ )。同时, 相对于研究者选择的化疗方案, Dato-DXd能够进一步提高客观缓解率 (objective response rate, ORR) (36.4% vs 22.9%)。基于TROPION-Breast01研究的积极结果, Dato-DXd有望为经过内分泌治疗的激素受体+/HER2-晚期乳腺癌患者带来显著有效且更安全的全新治疗选择。此外, 在既往接受过至少一线化疗的激素受体+/HER2-转移性乳腺癌患者中, Ⅱ期队列研究<sup>[18]</sup>显示, SKB264具有良好的抗肿瘤活性和安全性。SKB264治疗的ORR可达36.8%, 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为89.5%, 中位PFS为11.1个月, 主要不良反应为临床常见的血液学毒性, 无间质性肺病发生, 总体安全性良好。期待未来进一步的随访数据及大型Ⅲ期临床研究数据的公布, 以提供更多的循证医学证据支持。

本次大会中对于激素受体+/HER2-晚期乳腺癌患者如何选择ADC药物, 以及不同ADC药物之间的选择顺序进行了探讨。根据ESMO指南<sup>[19]</sup>推荐: 激素受体+/HER2-晚期乳腺癌患者内分泌治疗进展后 (一线CDK4/6抑制剂的PFS较短或二线内分泌治疗后), 可根据HER2表达状态进行区分, HER2低表达患者优选T-DXd, 而HER2为0的患者优选TROP2 ADC治疗。对于疾病进一步进展的患者可选择化疗或TROP2 ADC进一步治疗。

## 2.2 HER2+晚期乳腺癌

抗HER2治疗的出现显著改善了HER2+晚期

乳腺癌患者的预后, 从曲妥珠单抗的单靶向治疗时代, 到曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗的双靶向治疗时代、再到ADC药物、酪氨酸激酶抑制剂等众多新药和治疗方案不断涌现, HER2+晚期乳腺癌一线及二线治疗均获得了显著进步, DESTINY-Breast03已为二线治疗患者开创了更长生存获益的治疗时代。然而相比于其他乳腺癌亚型, 约50%的HER2+晚期乳腺癌会发生脑转移, 其脑转移发生风险更高<sup>[20]</sup>。一旦发生脑转移, 患者生存期将显著缩短, 是临床面临的一大治疗难题。

既往已有多项临床研究显示, T-DXd对HER2阳性晚期乳腺癌脑转移具有良好的疗效。在DESTINY-Breast01、02、03研究<sup>[21]</sup>的脑转移探索性汇总分析中, T-DXd组和对照组(TPC或T-DM1)分别纳入148和83例脑转移患者, 两组基线平衡, 其中70%为经过治疗/稳定性脑转移, 30%为未经治疗/活动性脑转移。相对于对照组, T-DXd可提高稳定性或活动性脑转移患者的ORR(稳定性脑转移: 45.2% vs 27.6%; 活动性脑转移: 45.5% vs 12.0%)及中枢神经系统的中位PFS(稳定性脑转移: 12.3个月 vs 8.7个月, HR=0.59; 活动性脑转移: 18.5个月 vs 4.0个月, HR=0.19), 显著降低脑转移发生风险, 这种优势在活动性脑转移中更为明显。在目前的临床实践中, 对于未经治疗/活动性脑转移患者, 药物治疗通常用于放疗或局部治疗之后, 而在未来的治疗中症状不明显的脑转移乳腺癌HER2+患者在放疗前尝试T-DXd药物治疗也可能成为一种新选择。

目前对于HER2+晚期乳腺癌后线治疗的效果仍不能令人满意, 亟待确立新的治疗策略和研究方向。在至少接受过两种抗HER2治疗或T-DM1治疗后进展的晚期患者中, TULIP试验<sup>[22]</sup>提供了新型抗HER2 ADC药物SYD985的有效性和安全性数据。最终OS的更新结果显示, 与TPC(曲妥珠单抗联合卡培他滨、长春瑞滨、艾立布林、拉帕替尼联合卡培他滨)相比, SYD985可延长

经治HER2+晚期乳腺癌的OS(21.0个月 vs 19.5个月, HR=0.87,  $P=0.236$ ), 但差异无统计学意义。与初始分析相比, 主要研究终点PFS继续表现出具有临床及统计学意义的临床获益(7.0 vs 4.9个月, HR=0.63,  $P=0.002$ )。同时, 在中国自主研发的新型抗HER2 ADC药物DP303c的剂量递增和扩展研究<sup>[23]</sup>中, DP303c用于既往经治的HER2+晚期实体瘤患者的结果显示, 66例疗效可评价乳腺癌患者的ORR和DCR分别为51.5%和77.3%, 所有乳腺癌患者( $n=68$ )的中位PFS和缓解持续时间(duration of response, DOR)分别为6.44和10.97个月。在既往经治的晚期实体瘤患者中, 尤其是乳腺癌患者中, DP303c表现出良好的抗肿瘤活性和可接受的安全性。目前, 针对乳腺癌患者的关键II期研究正在进行中。

### 2.3 TNBC

在TNBC的治疗中, 尽管多腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly(ADP-ribose) polymerase, PARP]抑制剂靶向治疗、免疫治疗药物等取得了一定进展, 但患者生存预后仍存在巨大的提升空间。ADC药物是当前肿瘤治疗领域最热门、发展最为迅速的药物, 其有效载荷细胞毒药物可通过释放肿瘤抗原增加免疫治疗的敏感性, 与免疫治疗具有协同抗肿瘤作用<sup>[24]</sup>, TROP2 ADC有望在TNBC中取代传统化疗, 并且联合免疫治疗为TNBC患者带来更佳临床生存获益。在晚期TNBC患者中, Ib/II期BEGONIA研究<sup>[25]</sup>队列7评估了Dato-DXd联合PD-L1抑制剂度伐利尤单抗一线治疗的安全性、耐受性和初步疗效。中位随访11.7个月后, 62例患者的ORR为79%, DOR为15.5个月, 中位PFS为13.8个月, 并且无论患者PD-L1是否表达均能观察到肿瘤缓解, 提示Dato-DXd联合度伐利尤单抗一线治疗晚期TNBC患者表现出可控的安全性和高且持久的反应率, 且与PD-L1的表达情况无关。同时, 以新靶点B7-H4为基础的新型ADC药物HS-20089开展了首次I期临床试验, 以评估在标准治疗无效的晚期实体瘤

患者中的剂量限制性毒性、安全性、耐受性、药代动力学特征和疗效<sup>[26]</sup>。28例TNBC患者中, 8例(28.6%)患者达到了部分缓解。在潜在目标治疗剂量(4.8和5.8 mg/kg)下, 23例TNBC患者中有7例(30.4%)达到部分缓解, 总体耐受性良好。上述结果提示HS-20089在TNBC患者的治疗中具有令人鼓舞的临床疗效。

### 3 结语

2023年ESMO年会上公布的多项研究结果预示着乳腺癌精准医学已经进入全新的发展阶段。这些新进展为激素受体+、HER2+和TNBC的晚期乳腺癌患者带来了新的治疗选择, 也为激素受体+早期乳腺癌的辅助治疗提供了更有力的证据支持。期待未来研究能持续优化治疗策略, 以进一步提高乳腺癌患者的生存质量。

然而, 乳腺癌治疗领域还存在一些亟待解决的问题和挑战。对于激素受体+/HER2-早期乳腺癌患者的治疗来说, 在辅助治疗中加用CDK4/6抑制剂进行强化治疗, 还是在新辅助/辅助治疗中使用免疫治疗, 两者之间如何选择, 还缺乏更多的循证医学数据。对于晚期乳腺癌患者的治疗来说, 还需关注ADC药物与免疫治疗、抗血管生成治疗等药物的联合使用能否为患者带来更多获益。同时, HER2+晚期乳腺癌脑转移的治疗效果仍然较差, 这也是一个亟待解决的问题。我们期待针对该人群的更多特异性新靶点和新药物的开发, 以期临床实践提供一定参考。

**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] CARDOSO F. LBA21 KEYNOTE-756: phase III study of neoadjuvant pembrolizumab (pembro) or placebo (pbo)+chemotherapy (chemo), followed by adjuvant pembro or pbo+endocrine therapy (ET) for early-stage high-risk ER+/HER2- breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S1260-S1261.

[2] LOI S, CURIGLIANO G, SALGADO R F, et al. LBA20 A randomized, double-blind trial of nivolumab (NIVO) vs placebo (PBO) with neoadjuvant chemotherapy (NACT) followed by

adjuvant endocrine therapy (ET)±NIVO in patients (pts) with high-risk, ER+ HER2- primary breast cancer (BC) [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S1259-S1260.

- [3] O'SHAUGHNESSY J, JOHNSTON S R D, HARBECK N, et al. Primary outcome analysis of invasive disease-free survival for monarchE: abemaciclib combined with adjuvant endocrine therapy for high-risk early breast cancer [C]. 2020 San Antonio Breast Cancer Symposium, 2020: Abstract GS1-01.
- [4] JOHNSTON S, TOI M, O'SHAUGHNESSY J, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer: results from a pre-planned monarchE overall survival interim analysis, including 4-year efficacy outcomes [C]. *SABCS*, 2022.
- [5] HARBECK N. LBA17 Adjuvant abemaciclib plus endocrine therapy for HR+, HER2-, high-risk early breast cancer: results from a preplanned monarchE overall survival interim analysis, including 5-year efficacy outcomes [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S1256.
- [6] SLAMON D J, STROYAKOVSKIY D, YARDLEY D A, et al. Ribociclib and endocrine therapy as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2- early breast cancer: primary results from the phase III NATALEE trial [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(17\_suppl): LBA500.
- [7] BARDIA A, HORTOBAGYI G N, LIPATOV O, et al. LBA23 Invasive disease-free survival (iDFS) across key subgroups from the phase III NATALEE study of ribociclib (RIB)+a nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (pts) with HR+/HER2- early breast cancer (EBC) [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S1261-S1262.
- [8] KOI Y, TAJIRI W, KAWASAKI J, et al. The impact of low HER2 expression on clinical significances and outcomes in patients with HER2-negative early breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S278-S324.
- [9] SCHMID P, CORTÉS J, DENT R A, et al. LBA18 Pembrolizumab or placebo plus chemotherapy followed by pembrolizumab or placebo for early-stage TNBC: updated EFS results from the phase III KEYNOTE-522 study [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S1257.
- [10] GIANNI L, HUANG C S, EGGLE D, et al. Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple negative, early high risk and locally advanced breast cancer. NeoTRIP Michelangelo randomized study [J]. *Ann Oncol*, 2022: S0923-7534(22)00113-2.
- [11] GIANNI L. Event-free survival (EFS) analysis of neoadjuvant taxane/carboplatin with or without atezolizumab followed by an adjuvant anthracycline regimen in high-risk triple negative breast cancer (TNBC): NeoTRIP Michelangelo randomized study [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S1258-S1259.
- [12] 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.
- [ 13 ] ROBERTSON J . Final overall survival analysis for fulvestrant vs anastrozole in endocrine therapy (ET)-naïve, hormone receptor-positive (HR+) advanced breast cancer (FALCON) [ J ] . Ann Oncol, 2023, 34: S339-S340.
- [ 14 ] 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.
- [ 15 ] MODI S, 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.
- [ 16 ] MODI S. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): updated survival results of the randomized, phase III DESTINY-Breast04 study [ J ] . Ann Oncol, 2023, 34: S334-S335.
- [ 17 ] BARDIA A. Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) vs chemotherapy in previously-treated inoperable or metastatic hormone receptor-positive, HER2-negative (HR+/HER2-) breast cancer (BC): primary results from the randomised phase III TROPION-Breast01 trial [ J ] . Ann Oncol, 2023, 34: S1264-S1265.
- [ 18 ] OUYANG Q, YIN Y, SONG L, et al. SKB264 (MK-2870) in previously treated hormone receptor-positive (HR+)/HER2-negative metastatic breast cancer (mBC): results from a phase I / II , single-arm, basket trial [ J ] . Ann Oncol, 2023, 34: S337.
- [ 19 ] CURIGLIANO G, CASTELO-BRANCO L, GENNARI A, et al. ESMO metastatic breast cancer living guidelines, v1.1 May 2023 [ J ] . Ann Oncol, 2021, 32(12): 1475-1495.
- [ 20 ] MÜLLER V, BARTSCH R, LIN N U, et al. Epidemiology, clinical outcomes, and unmet needs of patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: a systematic literature review [ J ] . Cancer Treat Rev, 2023, 115: 102527.
- [ 21 ] HURVITZ S A. A pooled analysis of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with HER2-positive (HER2+) metastatic breast cancer (mBC) with brain metastases (BMs) from DESTINY-Breast (DB)-01, -02, and-03 [ J ] . Ann Oncol, 2023, 34: S335-S336.
- [ 22 ] AFTIMOS P G, TURNER N, O'SHAUGHNESSY J, et al. Trastuzumab duocarmazine versus physician's choice therapy in pre-treated HER2-positive metastatic breast cancer: final results of the phase III TULIP trial [ J ] . Ann Oncol, 2023, 34: S340-S341.
- [ 23 ] ZHANG J. A multicenter, open-label, dose escalation and expansion study of DP303c in patients with HER2-positive pre-treated advanced solid tumors [ J ] . Ann Oncol, 2023, 34: S340.
- [ 24 ] FUENTES-ANTRÁS J, GENTA S, VIJENTHIRA A, et al. Antibody-drug conjugates: in search of partners of choice [ J ] . Trends Cancer, 2023, 9(4): 339-354.
- [ 25 ] SCHMID P. Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd)+durvalumab (D) as first-line (1L) treatment for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (a/mTNBC): updated results from BEGONIA, a phase I b/II study [ J ] . Ann Oncol, 2023, 34: S337.
- [ 26 ] WU J, ZHANG J, LI H, et al. First-in-human/phase I trial of HS-20089, a B7-H4 ADC, in patients with advanced solid tumors [ J ] . Ann Oncol, 2023, 34: S336.

( 收稿日期: 2023-11-10 修回日期: 2023-11-17 )