



· 综述 ·

# 雌激素受体低表达早期乳腺癌的研究进展

金奕滋, 林明曦, 曾 铨, 郭 晴, 张 剑

复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科, 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] 内分泌治疗是雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 阳性早期乳腺癌重要的辅助治疗手段。ER低表达 (免疫组织化学染色1%~10%) 人群近年来受到广泛关注, 该群体占乳腺癌总体人群的3%~9%, 辅助内分泌治疗效果相对有限。虽然ER低表达患者在乳腺癌人群中占比较低, 但由于乳腺癌患者整体人群数量庞大, 该群体的临床需求不容忽视。多项研究表明, ER低表达乳腺癌在肿瘤的分子生物学特征、临床病理学特征及患者预后等方面与ER阳性乳腺癌差异较大, 更类似于ER阴性乳腺癌。对于ER低表达早期乳腺癌的内分泌治疗获益及疗程界定仍存在争议, 缺乏大型前瞻性临床研究的证据。多项回顾性研究及meta分析结果显示, 该人群接受辅助内分泌治疗可能获益有限, 应慎重考虑; 联合细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinase, CDK) 4/6抑制剂行辅助治疗的获益仍有待未来数据佐证。部分ER低表达乳腺癌患者可综合考虑其他危险因素进行辅助化疗。除传统化疗外, 抗体药物偶联物 (如戈沙妥珠单抗、Dato-DXd)、多腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly(ADP-ribose)polymerase, PARP]抑制剂、免疫治疗ER低表达早期乳腺癌的临床研究也在进行中。其中包括: 评估戈沙妥珠单抗联合帕博利珠单抗辅助治疗术后高危的人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 阴性、ER和孕激素受体 (progesterone receptor, PR) <10%患者的Ⅲ期ASCENT-05研究, 评估戈沙妥珠单抗辅助治疗术后高危HER2阴性患者的Ⅲ期SASCIA研究, 以及评估Dato-DXd联合度伐利尤单抗新辅助治疗的Ⅲ期TROPION-Breast04研究; 此外, 一项针对奥拉帕利联合度伐利尤单抗新辅助治疗三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 及ER低表达乳腺癌的研究 (NCT03594396) 正在探索中, 结果值得期待。本文介绍ER低表达乳腺癌的定义、临床病理学特征及患者预后, 并阐述HER2阴性、ER低表达早期乳腺癌的治疗现状以及未来潜在的治疗策略。

[关键词] 雌激素受体; ER低表达; 乳腺癌; 内分泌治疗; 靶向治疗; 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.1007-3639.2024.10.007

**Research advances in estrogen receptor low positive early breast cancer** JIN Yizi, LIN Mingxi, ZENG Cheng, GUO Qing, 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] Endocrine therapy is the most important adjuvant treatment for early estrogen receptor (ER)-positive breast cancer. ER-low-positive (immunohistochemistry staining 1%-10%) breast cancer has drawn widespread attention in recent years. This group accounts for 3%-9% of overall breast cancer patients. The efficacy of endocrine adjuvant therapy is relatively limited in patients with ER-low-positive breast cancer. Although the proportion of patients with low ER expression in breast cancer population is relatively low, the clinical needs of this population can not be ignored because of the large number of breast cancer patients. A number of studies have suggested that ER-low-positive breast cancer is different from ER-positive breast cancer, and is similar to ER-negative breast cancer in terms of molecular and biological characteristics, clinical features and prognosis. There are still controversies on the benefit and duration of endocrine therapy for early ER-low-positive breast cancer, and there is a lack of evidence from large-scale prospective studies. Multiple retrospective studies and meta-analyses have suggested that ER-low-positive breast cancer may have limited benefit from adjuvant endocrine therapy, and therefore endocrine therapy should be considered with caution in this population. The benefit of adjuvant therapy combined with cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors is yet to be supported by future data.

第一作者: 金奕滋 (ORCID: 0000-0001-7425-8264), 博士研究生在读。

通信作者: 张 剑 (ORCID: 0000-0002-7890-4187), 主任医师、博士研究生导师, E-mail: syner2000@163.com。

Some patients with ER-low-positive breast cancer may try adjuvant chemotherapy in consideration of other risk factors. Additionally, clinical trials that test antibody-drug conjugates (such as sacituzumab govitecan and Dato-DXd), poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors, and immunotherapies for the treatment of early ER-low-positive breast cancer are still ongoing, including the phase III ASCENT-05 study evaluating the adjuvant therapy of sacituzumab govitecan combined with pembrolizumab in high-risk human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative, ER and progesterone receptor (PR)<10% patients after surgery, the phase III SASCIA study evaluating the adjuvant therapy of sacituzumab govitecan in high-risk HER2-negative patients after surgery, and the phase III TROPION-Breast 04 study evaluating the neoadjuvant therapy of Dato-DXd combined with durvalumab. In addition, a neoadjuvant treatment for triple-negative breast cancer (TNBC) and ER-low expression breast cancer with olaparib and durvalumab (NCT03594396) is being explored, and the results are worth expecting. This article aimed to introduce the definition, clinical and pathological characteristics, and prognosis of ER-low breast cancer, and expound on the current treatment status and potential therapeutic strategies for HER2-negative, ER-low-positive early breast cancer in the future.

[ Key words ] Estrogen receptor; ER-low positive; Breast cancer; Endocrine therapy; Targeted therapy; Antibody-drug conjugates

在激素受体 (hormone receptor, HR) 阳性乳腺癌的治疗中, 内分泌治疗是重要的治疗手段并可显著延长患者的生存期。HR包括雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 和孕激素受体 (progesterone receptor, PR)。其中, ER是乳腺癌的关键预后因子, ER表达水平决定内分泌治疗的效果和获益, 影响治疗决策<sup>[1-3]</sup>。ER阳性的界定仍以ER表达 $\geq 1\%$ 肿瘤细胞核染色阳性为界值, 但ER表达水平较低者 [免疫组织化学染色 (immunohistochemistry, IHC) 1%~10%] 的内分泌治疗获益有限, 越来越多的指南或专家共识建议将这部分人群专门定义为ER低表达。与ER阳性 $>10\%$ 的患者相比, ER低表达乳腺癌常见于更年轻的女性, 常呈现较差的病理学类型、较晚的临床分期、更多基质肿瘤浸润及更高Ki-67增殖指数, 患者预后较差<sup>[4]</sup>。这部分患者的临床特征和对化疗的应答均与ER阴性乳腺癌相似<sup>[5]</sup>。临床实践中, ER低表达乳腺癌的内分泌治疗仍存在争议。本文主要就ER低表达乳腺癌的定义、特征、治疗现状和潜在治疗策略等进行综述, 旨在为临床治疗选择提供参考。

## 1 ER低表达乳腺癌流行病学数据与概念变迁

ER低表达 (1%~10%) 患者占乳腺癌总体人群的3%~9%<sup>[6-7]</sup>。虽然ER低表达患者在乳腺癌人群中占比较低, 但由于乳腺癌患者整体人群数量庞大<sup>[8]</sup>, 该群体的临床需求不容忽视。

ER低表达是近几年才逐渐被接受并重视的概念。在此之前, ER表达状态主要依据IHC检测肿瘤细胞核染色率划分为ER阴性和ER阳性两

类。在早年不同的临床研究中, ER阳性的界值在1%到20%不等, 其中, 将ER $\geq 10\%$ 作为ER阳性的界值曾受到较为广泛的认可。直至2009年, 美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 工作组报告<sup>[9]</sup>推荐将ER表达 $\geq 1\%$ 定义为阳性,  $<1\%$ 为阴性。2010年美国临床肿瘤学会/美国病理学家协会 (American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists, ASCO/CAP) 修订了ER/PR检测指南, 也将IHC检测ER $\geq 1\%$ 定义为ER阳性, 并首次出现ER低表达 (1%~10%弱阳性细胞) 的描述, 但并未详细阐述, 仅描述为需要医生谨慎判断内分泌治疗的获益<sup>[10]</sup>。2015年St. Gallen国际乳腺癌专家共识明确提出ER低表达人群属于HR不确定状态, 不推荐仅依据IHC水平采用内分泌治疗<sup>[11]</sup>。2020年ASCO/CAP新版指南正式提出将IHC检测1%~10%的人群定义为ER低表达, 并提出ER低表达应被归为新的分子分型亚群的理念<sup>[12]</sup>。国内外其他权威指南也采纳了ER低表达的概念。《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2024年版)》<sup>[13]</sup>、美国NCCN发布的《乳腺癌临床实践指南 (2024年第5版)》<sup>[14]</sup>、《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 乳腺癌诊疗指南2024》<sup>[15]</sup>均将IHC染色1%~10%定义为ER低表达。

## 2 ER低表达乳腺癌的分子特征、临床疾病特征及预后

基因组分析显示, ER低表达乳腺癌的分子特征与ER阴性乳腺癌更为相似。Iwamoto等<sup>[16]</sup>

通过对465例乳腺癌患者进行PAM50基因分析发现, ER表达1%~9%的患者与ER阴性患者的平均ER基因特征评分相似, 并显著低于ER阳性患者。ER表达1%~9%的乳腺癌多数呈现基底样亚型的分子特征。

在临床疾病特征方面, ER低表达乳腺癌同样与ER阴性乳腺癌高度相似。Yi等<sup>[5]</sup>发现, ER低表达患者与ER阳性患者相比年龄更小、导管癌比例更高、临床分期更晚、肿瘤分化程度更差; 与ER阴性患者相比, 两组人群在年龄、人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 阳性率、分化程度、肿瘤大小及淋巴结转移状态等临床病理学特征方面差异均无统计学意义; Fei等<sup>[17]</sup>对4 179例不同ER表达状态的乳腺癌患者进行分析, 同样得到了类似的结论。

在预后方面, ER低表达乳腺癌与ER阴性乳腺癌患者的生存结局更为相似。Dieci等<sup>[18]</sup>纳入406例接受(新)辅助化疗的ER<10%且HER2阴性的乳腺癌患者, 单变量和多变量分析均显示ER阴性和ER低表达患者的5年无侵袭性复发生存率 (invasive relapse-free survival, IRFS; 74.0% vs 73.1%,  $P=0.600$ ) 和5年总生存率 (overall survival, OS; 82.3% vs 76.7%,  $P=0.800$ ) 差异均无统计学意义; 接受新辅助化疗的165例患者中, 两组的病理学完全缓解 (pathological complete response, pCR) 率也相似 (38% vs 44%,  $P=0.498$ )。近期瑞典的一项纳入2008—2020年5 655例乳腺癌患者的队列研究<sup>[19]</sup>也显示, ER阴性与ER低表达患者在OS、DFS方面的差异均无统计学意义, 两者对于化疗的反应率相似, 两者的pCR率与OS的相关性也较一致。此外, 两者在肿瘤复发模式上也相似。Dowsett等<sup>[20]</sup>的研究结果显示, ER阳性患者5年内复发率较低 (1.0%~2.5%), 而5~10年复发率倍增 (2.5%~4.0%); 与之相反, ER低表达患者5年内复发率较高 (1.5%~3.5%), 而5~10年内逐步降低到1.0%~3.0%。

### 3 ER低表达早期乳腺癌接受内分泌治疗的效果与争议

90年代起, 内分泌治疗显著降低了ER阳性早期乳腺癌的复发及患者死亡风险, 且ER表达水平越高, 患者生存获益越明显。但对于ER低表达早期乳腺癌患者能否从内分泌治疗中获益、内分泌治疗疗程如何界定、能否使用21基因和70基因检测工具指导系统治疗等问题, 仍存在争议。现有针对该人群的循证医学证据多基于回顾性研究, 缺乏大型前瞻性临床研究数据。

近期一项基于美国国家癌症数据库 (National Cancer Database, NCDB) 的回顾性研究<sup>[21]</sup>表明, 在接受化疗的ER低表达早期乳腺癌患者中, 实际豁免辅助内分泌治疗的比例较高, 达42%。与接受辅助内分泌治疗相比, 豁免内分泌治疗与更差的OS相关 (风险比为1.25, 95% CI: 1.05~1.48)。该回顾性研究提示ER低表达乳腺癌患者接受辅助内分泌治疗也可能获益。然而, 更多的研究证据表明, ER低表达人群接受辅助内分泌治疗获益有限。2011年发表的一项meta分析结果<sup>[22]</sup>显示, ER低表达乳腺癌患者接受他莫昔芬治疗有一定获益 (风险比为0.67, 标准差为0.08), 但不如ER阳性患者获益更多 (风险比为0.52; 标准差为0.07)。Raghav等<sup>[23]</sup>2012年发表的回顾性研究纳入了1 257例ER/PR<10%、HER2阴性的患者, 并根据ER/PR表达水平分为3组: A组 (ER/PR<1%)、B组 (ER/PR为1%~5%)、C组 (ER/PR为6%~10%)。结果显示, 是否接受辅助内分泌治疗对3组患者的无复发生存 (relapse-free survival, RFS) 和OS的影响均无统计学意义。Yi等<sup>[5]</sup>2014年发表的回顾性分析 ( $n=9 639$ 例) 显示, ER表达水平在1%~9%的患者与ER阴性患者相似, 均无法从辅助内分泌治疗中获益。从作用机制来看, ER低表达乳腺癌存在ER功能性缺失, 可能通过非激素依赖性受体激活下游信号转导通路而引发内分泌耐药<sup>[24-25]</sup>。

综合考虑ER低表达早期乳腺癌患者接受标

准内分泌治疗的获益与不良反应，有学者提出应适当优化该人群的内分泌治疗策略。一项中国开展的单中心、前瞻性研究<sup>[26]</sup>探究了ER低表达早期乳腺癌患者接受降阶梯内分泌治疗的可行性。研究结果显示，接受内分泌治疗2~3年和5年的患者无疾病生存（disease-free survival, DFS）差异无统计学意义（风险比为0.82；95% CI: 0.51~1.33； $P=0.430$ ）。该单中心研究结果提示，2~3年的短期辅助内分泌治疗可能作为ER低表达早期乳腺癌患者的选择之一，或可取代5年治疗标准，故有必要进一步开展多中心大样本前瞻性研究进行验证。

诸多指南都对ER低表达患者的内分泌治疗选择进行了阐述<sup>[12-14]</sup>。总体而言，ER低表达早期乳腺癌患者接受内分泌治疗的获益证据有限。由于目前仍有少量证据表明可能的获益，故这部分患者仍可考虑内分泌治疗，但同时也需注意到，ER低表达患者接受辅助内分泌治疗的效果不确定，因此治疗决策时应慎重考虑。

#### 4 ER低表达早期乳腺癌辅助内分泌强化治疗的探索

对于HER2阴性、ER低表达的早期乳腺癌患者，是否予以辅助内分泌强化治疗存在争议。首先，对于绝经前中高危的HR阳性乳腺癌患者，大多推荐在辅助内分泌治疗基础上联合卵巢功能抑制（ovarian function suppression, OFS）<sup>[27-29]</sup>，但由于TEXT和SOFT研究<sup>[30]</sup>仅纳入了ER/PR表达 $\geq 10\%$ 的患者，故对于ER低表达患者，联合OFS获益不明。《中国临床肿瘤学会（CSCO）乳腺癌诊疗指南2024》<sup>[15]</sup>提出，对于ER低表达的绝经前患者，不建议采用OFS联合口服内分泌治疗药物的方案。此外，由于ER低表达人群内分泌治疗的获益不明，延长内分泌治疗带来的额外获益十分有限，对该人群进行延长内分泌治疗尤其需要慎重。

而对于是否联合细胞周期蛋白依赖性激酶（cyclin-dependent kinase, CDK）4/6抑制剂，目前同样存在争议。已有多项辅助内分泌治疗联合CDK4/6抑制剂的临床研究（如MonarchE研究、NATALEE研究、PALLAS研究、Penelope-B

研究等）纳入ER低表达患者，但均未针对该群体开展亚组分析。其中，Ⅲ期MonarchE研究<sup>[31]</sup>结果显示，与单独内分泌治疗相比，阿贝西利联合内分泌治疗可显著改善HR阳性/HER2阴性早期高危乳腺癌患者的无侵袭性疾病生存（invasive disease-free survival, iDFS；风险比为0.680；95% CI: 0.599~0.772）和无远处复发生存（distant relapse-free survival, DRFS；风险比为0.675；95% CI: 0.588~0.774），5年iDFS和DRFS的绝对获益分别为7.6%和6.7%。该研究对ER表达是否影响预后和疗效进行了探索性分析，发现无论ER表达水平如何，治疗效果具有一致的获益趋势。此外，Ⅲ期NATALEE研究<sup>[32-33]</sup>结果表明，在辅助治疗中，瑞波西利联合内分泌治疗相较单独内分泌治疗可显著降低II期和Ⅲ期HR阳性/HER2阴性早期乳腺癌患者的复发风险，且最新随访数据显示出iDFS和DDFS的持续获益，疾病复发风险降低了28.5%（风险比为0.715，95% CI: 0.609~0.840）。该研究也纳入了ER低表达患者，但未对该人群行亚组分析，期待其后续随访进一步提供数据。然而，在联合派柏西利的辅助治疗研究（PALLAS研究、Penelope-B研究）中，iDFS/DRFS均未取得阳性结果<sup>[34-35]</sup>。总体而言，辅助内分泌治疗联合CDK4/6抑制剂在ER低表达患者中的生存获益有待试验佐证，期待未来数据进一步提供支持性证据，在此之前需谨慎选择。

#### 5 ER低表达早期乳腺癌其他治疗策略的探索

由于ER低表达乳腺癌的分子本质与非腔面型（non-Luminal）更为相似，在部分情况下也可综合考虑肿瘤的其他危险因素而选择辅助化疗。ER低表达伴PR阴性、组织学分级较高、Ki-67增殖指数高的患者更常见，因此该人群实际接受化疗的比例较高。此外，有研究<sup>[36]</sup>证实ER低表达早期乳腺癌患者在辅助内分泌治疗基础上联合化疗可以获益。Ⅲ期POTENT研究纳入了部分ER低表达患者，研究结果显示术后内分泌治疗联合新型口服氟尿嘧啶类药物S-1相较单纯内分泌治疗可显著改善ER阳性/HER2阴性患者的iDFS。

除传统化疗外，部分抗体药物偶联物

(antibody drug conjugate, ADC) 辅助治疗/新辅助治疗的临床研究也纳入了HER2阴性、ER低表达患者。例如, 评估戈沙妥珠单抗联合帕博利珠单抗辅助治疗术后高危的HER2阴性、ER和PR < 10%患者的Ⅲ期ASCENT-05研究<sup>[37]</sup>; 评估戈沙妥珠单抗辅助治疗术后高危HER2阴性患者的Ⅲ期SASCIA研究<sup>[38]</sup>; 以及评估Dato-DXd联合度伐利尤单抗新辅助治疗早期三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)或HR低表达/HER2阴性乳腺癌患者的Ⅲ期TROPION-Breast04研究<sup>[39]</sup>, 目前均在进行中, 期待其研究结果为部分ER低表达的早期高危乳腺癌患者提供新的参考数据。

在免疫治疗领域, KEYNOTE-756研究<sup>[40]</sup>近期公布的初步结果提示, 对于高危的HR阳性/HER2阴性早期乳腺癌患者, 在新辅助化疗中联合帕博利珠单抗与安慰剂相比显著提高了pCR率(24.3% vs 15.6%), 治疗差异为8.5% (95% CI: 4.2~12.8)。在预设的各亚组中, pCR获益总体一致, 且淋巴结阳性、程序性死亡[蛋白]配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1) CPS评分≥1、ER < 10%的患者获益更明显。由于该研究的另一个主要终点无事件生存期(event-free survival, EFS)尚不成熟, 目前的早期数据尚不足以得出结论, 仍有待后续生存随访数据的佐证。CheckMate 7FL研究<sup>[41]</sup>同样提示, 在新辅助化疗中加入纳武利尤单抗可显著改善高危HR阳性/HER2阴性患者的pCR率(24.5% vs 13.8%), 尤其是对于PD-L1阳性和CPS较高的患者。在预设亚组分析中, ER低表达的患者具有更高的pCR和残余肿瘤负荷(residual cancer burden, RCB) 0~1获益。目前该研究的其他探索性分析仍在进行中, 以进一步细化纳武利尤单抗联合新辅助化疗的获益人群。

此外, 基因谱分析显示, 在ER阳性乳腺癌中同样存在“BRCAness”亚群, 这部分患者可能与ER低表达人群有一定重合, 可能存在同源重组修复缺陷和基因组不稳定性。一项针对奥拉帕利联合度伐利尤单抗新辅助治疗TNBC及ER低表达乳腺癌的研究(NCT03594396)正在进行中,

结果值得期待。

## 6 总结

ER低表达乳腺癌是激素受体阳性、但内分泌治疗获益有限的一个特殊亚群, 其肿瘤生物学行为、疾病特征及预后等方面与ER阴性乳腺癌更为相似。在目前针对早期乳腺癌的临床研究中, 部分研究将ER低表达患者视为阴性, 部分将其纳入ER阳性患者的研究中, 提示对于ER低表达的归属仍需探索。未来仍需开展更多针对ER低表达人群的前瞻性临床研究, 以推动ER低表达乳腺癌治疗策略的优化。

**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:** 金奕滋负责文章撰写和修改; 林明曦、曾铨、郭晴参与论文修改; 张剑负责指导文章选题、文章审阅和修改。

## [参考文献]

- [1] GLUZ O, GRAESER M. Molecular profiling in early ER<sup>+</sup> breast cancer to aid systemic therapy decisions [J]. *Curr Oncol Rep*, 2023, 25(5): 491-500.
- [2] REINERT T, CASCELLI F, DE RESENDE C A A, et al. Clinical implication of low estrogen receptor (ER-low) expression in breast cancer [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1015388.
- [3] SCHIAVON G, SMITH I E. Status of adjuvant endocrine therapy for breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2014, 16(2): 206.
- [4] POON I K, TSANG J Y, LI J, et al. The significance of highlighting the oestrogen receptor low category in breast cancer [J]. *Br J Cancer*, 2020, 123(8): 1223-1227.
- [5] YI M, HUO L, KOENIG K B, et al. Which threshold for ER positivity? A retrospective study based on 9 639 patients [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(5): 1004-11.
- [6] YU K D, CAI Y W, WU S Y, et al. Estrogen receptor-low breast cancer: biology chaos and treatment paradox [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(10): 968-980.
- [7] BENEFIELD H C, ALLOTT E H, REEDER-HAYES K E, et al. Borderline estrogen receptor-positive breast cancers in black and white women [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2020, 112(7): 728-736.
- [8] LEI S, ZHENG R, ZHANG S, et al. Global patterns of breast cancer incidence and mortality: a population-based cancer registry data analysis from 2000 to 2020 [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(11): 1183-1194.
- [9] ALLRED D C, CARLSON R W, BERRY D A, et al. NCCN task force report: estrogen receptor and progesterone receptor testing

- in breast cancer by immunohistochemistry [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2009, 7(Suppl 6): S1–S21; quiz S22–23.
- [ 10 ] HAMMOND M E, HAYES D F, DOWSETT M, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version) [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2010, 134(7): e48–72.
- [ 11 ] 李明, 杨文涛. 2015年St. Gallen早期乳腺癌国际专家共识中病理相关问题的解读 [J]. *中华病理学杂志*, 2016, 45(5): 293–296.
- LI M, YANG W T. Interpretation of pathology related issues in the international expert consensus of early breast cancer in St.Gallen in 2015 [J]. *Chin J Pathol*, 2016, 45(5):293–296.
- [ 12 ] ALLISON K H, HAMMOND M E H, DOWSETT M, et al. Estrogen and progesterone receptor testing in breast cancer: ASCO/CAP guideline update [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(12): 1346–1366.
- [ 13 ] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中华医学会肿瘤学分会乳腺肿瘤学组. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2024年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2023, 33(12): 1092–1187.
- The Society of Breast Cancer China Anti-Cancer Association, Breast Oncology Group of the Oncology Branch of the Chinese Medical Association. Guidelines for breast cancer diagnosis and treatment by China Anti-cancer Association (2024 edition) [J]. *Chin Oncol*, 2023, 33(12): 1092–1187.
- [ 14 ] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Breast Cancer. Version 5. 2024. [EB/OL]. [2024-10-15]. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419> [EB/OL].
- [ 15 ] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 乳腺癌诊疗指南2024 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024.
- Guide Working Committee of the Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) breast cancer 2024 [M]. People's Medical Publishing House, Beijing, 2024.
- [ 16 ] IWAMOTO T, BOOSER D, VALERO V, et al. Estrogen receptor (ER) mRNA and ER-related gene expression in breast cancers that are 1% to 10% ER-positive by immunohistochemistry [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(7): 729–34.
- [ 17 ] FEI F, SIEGAL G P, WEI S. Characterization of estrogen receptor-low-positive breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2021, 188(1): 225–235.
- [ 18 ] DIECI M V, GRIGUOLO G, BOTTOSSO M, et al. Impact of estrogen receptor levels on outcome in non-metastatic triple negative breast cancer patients treated with neoadjuvant/ adjuvant chemotherapy [J]. *NPJ Breast Cancer*, 2021, 7(1): 101.
- [ 19 ] ACS B, HARTMAN J, SÖNMEZ D, et al. Real-world overall survival and characteristics of patients with ER-zero and ER-low HER2-negative breast cancer treated as triple-negative breast cancer: a Swedish population-based cohort study [J]. *Lancet Reg Health Eur*, 2024, 40: 100886.
- [ 20 ] DOWSETT M, SESTAK I, BUUS R, et al. Estrogen receptor expression in 21-Gene recurrence score predicts increased late recurrence for estrogen-positive/HER2-negative breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(12): 2763–70.
- [ 21 ] CHOONG G M Y, HOSKIN T L, BOUGHEY J C, et al. The impact of adjuvant endocrine therapy (AET) omission in ER-low (1–10%) early-stage breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(suppl 16): 513–513.
- [ 22 ] DAVIES C, GODWIN J, GRAY R, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials [J]. *Lancet*, 2011, 378(9793): 771–84.
- [ 23 ] RAGHAV K P, HERNANDEZ-AYA L F, LEI X, et al. Impact of low estrogen/progesterone receptor expression on survival outcomes in breast cancers previously classified as triple negative breast cancers [J]. *Cancer*, 2012, 118(6): 1498–506.
- [ 24 ] RANI A, STEBBING J, GIAMAS G, et al. Endocrine resistance in hormone receptor positive breast cancer—from mechanism to therapy [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 245.
- [ 25 ] ALFAKEEH A, BREZDEN-MASLEY C. Overcoming endocrine resistance in hormone receptor-positive breast cancer [J]. *Curr Oncol*, 2018, 25(suppl 1): S18–s27.
- [ 26 ] CAI Y W, SHAO Z M, YU K D. De-escalation of five-year adjuvant endocrine therapy in patients with estrogen receptor-low positive (immunohistochemistry staining 1%–10%) breast cancer: propensity-matched analysis from a prospectively maintained cohort [J]. *Cancer*, 2022, 128(9): 1748–1756.
- [ 27 ] 张剑. 关于女性乳腺癌患者绝经状态判断两个关键问题的临床思考 [J]. *中国癌症杂志*, 2024, 34(7): 619–627.
- ZHANG J. Clinical consideration of two key questions in assessing menopausal status of female breast cancer patients [J]. *Chin Oncol*, 2024, 34(7): 619–627.
- [ 28 ] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国早期乳腺癌卵巢功能抑制临床应用专家共识 (2024年版) [J]. *中国癌症杂志*, 2024, 34(3): 316–333.
- Committee of Breast Cancer Society, China Anti-Cancer Association. Expert consensus on clinical applications of ovarian function suppression for Chinese women with early breast cancer (2024 edition) [J]. *Chin Oncol*, 2024, 34(3): 316–333.
- [ 29 ] 王昭卜, 黎星, 于鑫森, 金锋. 2023年改变早期乳腺癌临床实践的重要研究成果及进展 [J]. *中国癌症杂志*, 2024, 34(2): 151–160.
- WANG Z B, LI X, YU X M, et al. Important research progress in clinical practice for early breast cancer in 2023 [J]. *Chin Oncol*, 2024, 34(2): 151–160.
- [ 30 ] REGAN M M, FRANCIS P A, PAGANI O, et al. Absolute benefit of adjuvant endocrine therapies for premenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative early breast cancer: TEXT and SOFT trials [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(19): 2221–31.

- [ 31 ] RASTOGI P, O'SHAUGHNESSY J, MARTIN M, et al. Adjuvant abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, high-risk early breast cancer: results from a preplanned monarchE overall survival interim analysis, including 5-year efficacy outcomes [ J ] . J Clin Oncol, 2024, 42(9): 987-993.
- [ 32 ] SLAMON D, LIPATOV O, NOWECKI Z, et al. Ribociclib plus endocrine therapy in early breast cancer [ J ] . N Engl J Med, 2024, 390(12): 1080-1091.
- [ 33 ] FASCHING P A, STROYAKOVSKIY D, YARDLEY D, et al. Adjuvant ribociclib (RIB) plus nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (Pts) with HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup> early breast cancer (EBC): 4-year outcomes from the NATALEE trial [ J ] . Ann Oncol, 2024, 35: S1207.
- [ 34 ] MAYER E L, DUECK A C, MARTIN M, et al. Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study [ J ] . Lancet Oncol, 2021, 22(2): 212-222.
- [ 35 ] LOIBL S, MARMÉ F, MARTIN M, et al. Palbociclib for residual high-risk invasive HR-positive and HER2-negative early breast cancer—the penelope-B trial [ J ] . J Clin Oncol, 2021, 39(14): 1518-1530.
- [ 36 ] TOI M, IMOTO S, ISHIDA T, et al. Adjuvant S-1 plus endocrine therapy for oestrogen receptor-positive, HER2-negative, primary breast cancer: a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial [ J ] . Lancet Oncol, 2021, 22(1): 74-84.
- [ 37 ] TOLANEY S M, DEMICHELE A, TAKANO T, et al. ASCENT-05/OptimICE-RD (AFT-65). Phase 3, randomized, open-label study of adjuvant sacituzumab govitecan (SG) + pembrolizumab (pembro) vs pembro ± capecitabine (cape) in patients (pts) with triple-negative breast cancer (TNBC) and residual disease after neoadjuvant therapy (NAT) and surgery [ J ] . J Clin Oncol, 2023, 41(suppl 16): TPS619.
- [ 38 ] MARMÉ F, STICKELER E, FURLANETTO J, et al. Phase III postneoadjuvant study evaluating sacituzumab govitecan, an antibody drug conjugate in primary HER2-negative breast cancer patients with high relapse risk after standard neoadjuvant treatment: SASCIA [ J ] . J Clin Oncol, 2021, 39(suppl 15): TPS602.
- [ 39 ] MCARTHUR H, TOLANEY S, LOIBL S, et al. TROPION-Breast04. A phase 3 study of neoadjuvant datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) + durvalumab followed by adjuvant durvalumab vs the standard of care in treatment-naive early-stage triple-negative or HR<sup>low</sup>/HER2<sup>-</sup> breast cancer [ J ] . Cancer Res, 2024, 84(suppl 9): PO1-20-13.
- [ 40 ] CARDOSO F, O'SHAUGHNESSY J, MCARTHUR H, et al. Phase 3 study of neoadjuvant pembrolizumab or placebo plus chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab or placebo plus endocrine therapy for early-stage high-risk ER<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup> breast cancer: KEYNOTE-756 [ J ] . Cancer Res, 2024, 84(suppl 9): GS01-02.
- [ 41 ] LOI S, CURIGLIANO G, SALGADO R, et al. Biomarker results in high-risk estrogen receptor positive, human epidermal growth factor receptor 2 negative primary breast cancer following neoadjuvant chemotherapy ± nivolumab: an exploratory analysis of CheckMate 7FL [ J ] . Cancer Res, 2024, 84(Suppl 9): GS01-01.

(收稿日期: 2022-09-20 修回日期: 2024-10-01)

(责任编辑: 王琳辉)