

· 专家述评 ·



范蕾，副主任医师，副教授，硕士研究生导师。中国抗癌协会乳腺癌专业委员会青年委员会委员，中华医学会肿瘤学分会乳腺学组青年委员会委员，上海市抗癌协会乳腺癌专业委员会委员。长期专注于乳腺良恶性疾病的诊治及乳腺癌的综合治疗，参与编写《乳腺病学》等专著5部，并连续多年参与《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范（精要版）》等指南的编写和更新。主要研究方向包括乳腺癌的早期诊断、精准治疗及个体化治疗，聚焦于临床研究及相关应用型基础研究。先后主持多项国家自然科学基金及上海市级科研项目，研究成果多次在国内外重要学术会议上汇报，以第一作者或通信作者在JAMA、Lancet Oncology、JAMA Oncology等国际权威期刊上发表论文30余篇。

早期乳腺癌辅助治疗的进展和争议

王稚晴，刘西禹，范蕾

复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科，复旦大学乳腺癌研究所，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海200032

〔摘要〕乳腺癌是全球女性常见的恶性肿瘤之一，随着筛查和诊断技术的进步，越来越多的乳腺癌患者得以在早期即被确诊。不同类型的早期乳腺癌辅助治疗方案不尽相同，但近年来，其治疗策略的重心均在于根据患者的个体风险特征，在最大化疗效的同时避免过度治疗。对于激素受体（hormone receptor, HR）阳性乳腺癌，细胞周期蛋白依赖性激酶（cyclin-dependent kinase, CDK）4/6抑制剂的引入显著改善了中高危患者的预后；同时，基于基因检测的豁免化疗策略也在不断推进。然而，哪些患者可从CDK4/6抑制剂强化治疗中获益，以及多基因检测提示中危的绝经前患者是否有化疗获益等问题仍存在争议。在人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2, HER2）阳性乳腺癌中，抗HER2靶向治疗和新一代抗体药物偶联物药物为患者提供了更有效的治疗选择。但如何筛选适合双靶治疗的人群仍在探索中，新辅助治疗后未达到病理学完全缓解的患者如何选择后续强化治疗方案当前也尚未达成共识。对于三阴性乳腺癌，在传统辅助治疗不断优化的同时，免疫治疗在新辅助治疗及辅助治疗阶段的应用也取得了显著进展。然而，免疫治疗的最佳获益人群如何界定，以及免疫治疗的优化策略仍是当前研究的重要方向。本文针对早期乳腺癌辅助治疗的进展和争议进行综述，以期当前临床实践提供参考，也为未来深入研究提供思路。

〔关键词〕早期乳腺癌；辅助治疗；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.1007-3639.2025.03.001

基金项目：无。

利益冲突：无。

伦理批件：不需要。

知情同意：不需要。

引用本文：王稚晴, 刘西禹, 范蕾. 早期乳腺癌辅助治疗的进展和争议 [J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(3): 255-262.

Funding: no.

Conflicts of interest: no.

Ethical approval: not required.

Informed consent: not required.

Cite this article: WANG Z Q, LIU X Y, FAN L. Advances and controversies in the adjuvant treatment of early breast cancer [J]. China Oncol, 2025, 35(3): 255-262.

Advances and controversies in the adjuvant treatment of early breast cancer WANG Zhiqing, LIU Xiyu, FAN Lei (Department of Breast Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center; Fudan University Breast Cancer Institute; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: FAN Lei E-mail: teddyfl@163.com

〔Abstract〕Breast cancer is one of the common malignant tumors among women worldwide, and with advances in screening and diagnostic technology, more and more breast cancer patients are being diagnosed at an early stage. Adjuvant treatment options for different types of early-stage breast cancer vary. In recent years, the development of treatment strategies has focused on maximizing

the efficacy of treatment while avoiding over-treatment based on the patient's individual risk profile. For hormone receptor (HR)-positive breast cancer, the introduction of cell cyclin-dependent kinase (CDK)4/6 inhibitors has significantly improved the prognosis of intermediate- and high-risk patients. Meanwhile, chemotherapy de-escalation strategies based on genetic testing are also advancing. However, controversies remain regarding which patients can benefit from CDK4/6 inhibitor-enhanced therapy and whether premenopausal patients with intermediate-risk classification from multi-gene assays can gain benefits from chemotherapy. In human epidermal growth factor receptor 2 (HR)-positive breast cancer, anti-HER2 targeted therapies and novel antibody-drug conjugate provide more effective treatment options. However, how to screen the optimal population for dual-targeted therapy is still under exploration, and currently there is no consensus on how to select subsequent intensified regimens for patients who fail to achieve pathological complete response after neoadjuvant therapy. For triple-negative breast cancer, while traditional adjuvant therapy has been continuously optimized, the application of immunotherapy in the neoadjuvant and adjuvant phases has also made significant progress. Nevertheless, the definition of the optimal population to benefit from immunotherapy and the optimization strategy of immunotherapy are still key areas of ongoing research. This review summarized the advancements and controversies in adjuvant therapy for early breast cancer, aiming to provide references for current clinical practice and insights for future research directions.

[**Key words**] Early breast cancer; Adjuvant treatment; Clinical research; Research progress

乳腺癌是全球女性第一大常见恶性肿瘤, 2022年全球新发乳腺癌229.6万例, 死亡66.6万例^[1], 在中国新发乳腺癌35.7万例^[2]。同时, 乳腺癌的发病率呈逐年上升趋势, 2024年美国癌症协会数据^[3]显示, 2012—2021年, 女性乳腺癌年发病率平均增长1%。得益于筛查和诊断技术的进步, 越来越多的乳腺癌患者得以在早期确诊。大部分早期乳腺癌患者可通过综合治疗达到治愈, 包括手术、放疗、化疗、内分泌治疗, 以及近年来发展迅速的靶向治疗和免疫治疗等。通常在术前先通过新辅助治疗使肿瘤缩小, 并评估治疗反应, 为手术创造条件的同时, 为辅助治疗药物的选择提供更加科学的依据; 而术后再通过辅助治疗消除残留癌细胞, 降低复发风险^[4]。

基于精准治疗理念, 辅助治疗常根据患者的个体风险特征进行个性化调整。对于高风险患者, 治疗策略多采取强化方式, 通过增加药物种类或提高治疗强度来增强疗效并降低疾病复发风险; 而在低风险患者中, 治疗策略则侧重于药物治疗的降阶梯, 以避免过度治疗和不良反应。近年来, 早期乳腺癌的辅助治疗围绕强化和豁免不断探索。本文结合乳腺癌不同分子分型, 总结近年来在辅助治疗领域的重要临床进展和争议, 为未来治疗策略的优化提供参考。

1 激素受体 (hormone receptor, HR) 阳性/人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 阴性乳腺癌

HR⁺/HER2⁻乳腺癌是最常见的乳腺癌类型, 约占所有病例的70%^[3], 其治疗主要依赖于内分泌治疗和化疗, 近年来靶向治疗的发展进一步丰富了HR⁺/HER2⁻乳腺癌的治疗选择。但如何为高危患者选择最佳强化治疗方案, 以及如何识别可豁免化疗的低危人群, 仍是当前研究的重点和难点。

1.1 辅助内分泌治疗进阶强化

HR⁺/HER2⁻早期乳腺癌的复发高峰在术后2~3年内^[5], 而经过5年的辅助内分泌治疗后, 远期复发的比例仍可达10%~41%^[6]。因此, 辅助治疗阶段的强化对于降低复发风险、提高患者远期生存率至关重要。近年来, 无论是内分泌治疗药物的优化, 还是卵巢功能抑制 (ovarian function suppression, OFS) 的联合应用, 抑或是辅助内分泌治疗的延长, 均显著改善了患者的预后, 细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinase, CDK) 4/6抑制剂 (如阿贝西利、瑞波西利) 的加入更是为HR⁺/HER2⁻早期乳腺癌的治疗带来了突破。

MonarchE研究^[7]在HR⁺/HER2⁻高复发风险 (腋窝淋巴结阳性 \geq 4枚或1~3枚且伴有以下特征之一: 肿瘤组织学分级3级、肿瘤大小 \geq 5 cm或Ki-67增殖指数 \geq 20%) 早期乳腺癌患者中评估了2年阿贝西利联合内分泌治疗的疗效和安全性, 最新数据显示, 阿贝西利联合内分泌治疗显著提高了患者的5年无浸润性疾病生存 (invasive disease-free survival, iDFS) 和无远处复发生存 (distant relapse-free survival, DRFS), 绝对获益率分别为7.6%和6.7%。该研究确立了阿贝西利在HR⁺/HER2⁻高复发风险早期乳腺癌中的标准辅助治疗地位^[8-9]。

相比于monarchE研究, NATALEE研究纳入了更广泛的中高危患者, 包括N2+期、全部N1期患者和N0期伴有高危因素 (组织学3级或2级伴Ki-67增殖指数 \geq 20%或基因检测提示高危) 患者。2024年公布的4年随访结果^[10]显示, 3年瑞波西利联合非甾体类芳香化酶抑制剂可显著改善iDFS, 加用瑞波西利组相比单用内分泌治疗组4年iDFS的绝对获益率为4.9% (88.5% vs 83.6%,

$P < 0.0001$), 优势较3年iDFS (绝对获益率为3.1%)^[11]进一步扩大;尤其在II期或N0期亚组中, iDFS的绝对获益率分别达到4.3%和5.1%,同时,瑞波西利组还显示出总生存 (overall survival, OS) 获益的趋势。

近期一项研究^[12]分析了两项临床试验 (NATALEE和monarchE) 的入组标准与真实世界的关系,结果显示,在7060例接受辅助内分泌治疗的HR⁺/HER2⁻早期乳腺癌患者中,符合NATALEE标准者占30.6%,符合monarchE标准者则仅占14.5%,可见NATALEE标准的实际适用人群更广。此外,N0期患者NATALEE标准的符合率仅为9.5%,而N1期患者的符合率高达91.8%,提示NATALEE的入组标准在真实世界的N0期患者群体中的适用范围仍较为有限。随着早筛、早诊的普及,更多患者可能会在N0期即可被检出,因此真实世界中N0期患者的风险因素应得到更充分的评估,以筛选出更多适合强化治疗的患者。

目前临床实践中,医师对阿贝西利和瑞波西利的选择各有侧重,尚无统一标准。阿贝西利已在中国获批早期乳腺癌适应证,可联合内分泌治疗 (他莫昔芬或芳香化酶抑制剂) 用于HR⁺/HER2⁻、淋巴结阳性、高复发风险的早期乳腺癌患者的辅助治疗;瑞波西利的早期乳腺癌适应证目前在中国仍在等待获批中,而在美国和欧洲已经获批,可联合芳香化酶抑制剂,用于II~III期高复发风险的HR⁺/HER2⁻早期 (包括N0期) 乳腺癌患者,将符合CDK4/6抑制剂辅助治疗条件的人群增加了约1倍。对于同时适用阿贝西利和瑞波西利辅助强化的淋巴结阳性人群,临床选择应综合考虑疗效获益、耐受性、个人偏好及经济因素等。与阿贝西利相比,瑞波西利导致腹泻等可感知的不良反应发生率较低,患者管理也相对便利,因此对阿贝西利不耐受或存在禁忌证 (如严重腹泻) 的患者,应优先考虑使用瑞波西利。期待瑞波西利用于早期乳腺癌辅助治疗的适应证在中国早日获批,为更多患者带来预后的改善和生活质量的提升。

1.2 化疗豁免

随着精准医疗理念的普及,豁免化疗的尝试也在不断进行。既往TAILORx研究^[13-14]评估了21基因检测复发评分 (recurrence score, RS) 在HR⁺/HER2⁻腋窝淋巴结阴性乳腺癌中的疗效预测作用,证实在HR⁺/HER2⁻乳腺癌患者中年龄 >50 岁且RS ≤ 25 分的人群可以豁免化疗。2022年公布的12年随访数据^[15]进一步证实了上述结论,

对于RS为11~25分的HR⁺/HER2⁻早期乳腺癌患者,内分泌治疗非劣效于内分泌治疗联合化疗。RxPONDER研究^[16]则验证了21基因检测在淋巴结阳性患者中的应用价值,发现在绝经后N1期患者中RS在0~25分之间可豁免辅助化疗。

然而多基因检测提示中危的绝经前患者化疗获益仍存在争议。RxPONDER研究中绝经前N1期患者及TAILORx研究中年龄 ≤ 50 岁患者的化疗获益是由于化疗本身还是由于化疗引起的卵巢功能受到的抑制尚不能明确,一项针对RxPONDER研究的事后分析发现,绝经前N1期患者化疗获益与中/高水平的抗缪勒氏管激素相关,表明化疗引起的卵巢功能衰退可能是其主要效应,提示对于绝经前患者可能需要更加强调OFS的作用^[17]。基于上述问题与争议,OFSET研究 (NCT05879926) 拟通过比较绝经前患者内分泌治疗+OFS治疗联合或不联合化疗的乳腺癌特异性无病生存期,从而探讨化疗的必要性,目前该研究仍在招募阶段,其对临床实践的指导意义值得关注。

1.3 其他辅助治疗探索

5%~10%的乳腺癌患者携带肿瘤易感基因胚系致病性或可能致病性突变,其中BRCA1/2突变最为常见,显著增加了乳腺癌患者的发病风险并影响其预后^[18-20]。针对BRCA突变乳腺癌的精准治疗是提高HER2⁻早期乳腺癌治愈率的关键。OlympiA研究^[21]首次证实了多腺苷二磷酸核糖聚合酶 [poly (ADP-ribose) polymerase, PARP] 抑制剂奥拉帕利用于携带胚系BRCA1/2 (germline BRCA1/2, gBRCA1/2) 突变的早期高危HER2⁻乳腺癌患者辅助治疗的有效性,其中对于HR⁺乳腺癌,OlympiA入组的高危人群标准为新辅助治疗后未达到病理学完全缓解 (non-pathological complete response, non-pCR) 且CPS+EG评分 ≥ 3 分或未接受新辅助治疗腋窝淋巴结转移 ≥ 4 枚的患者。CPS+EG评分是结合癌症临床分期 (CS)、最终病理学分期 (PS)、雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 状态 (E)、细胞核分级 (G) 组建的乳腺癌分期新系统。OlympiA研究中位随访2.5年的首次分析^[21]结果显示,奥拉帕利可显著改善gBRCA1/2突变的高危HER2⁻乳腺癌患者的iDFS和无远处转移生存 (distant disease-free survival, DDFS), 相比于安慰剂组,奥拉帕利组3年iDFS的绝对获益率可达8.8% (95% CI: 4.5~13.0), 3年DDFS的绝对获益率达7.1% (95% CI: 3.0~11.1); 此外,

奥拉帕利组3年OS的绝对获益率也达3.7% [风险比 (hazard ratio, HR) =0.68, $P=0.02$], 尽管未达到该研究预先设定的OS显著性水平 ($P<0.01$), 但OS的获益趋势仍值得关注, 需要更长时间的进一步随访观察。亚组分析显示, 无论激素受体状态如何, 均可观察到奥拉帕利的iDFS获益趋势。其中对于HR⁺亚组, 奥拉帕利组3年iDFS率为83.5%, 安慰组的3年iDFS率为77.2%。2025年1月2日, 中国国家药品监督管理局批准奥拉帕利用于gBRCA突变HER2⁻早期高风险乳腺癌的辅助治疗。作为中国首个获批针对早期乳腺癌gBRCA突变的PARP抑制剂, 在HR⁺乳腺癌中CDK4/6抑制剂已广泛可及的时代, 药物选择的优先级以及是否考虑两药序贯或联合应用等问题尚存在争议。

就入组条件而言, 对于直接进行手术和术后辅助治疗的患者, ≥ 4 个阳性腋窝淋巴结符合OlympiA、monarchE及NATALEE临床试验要求, 然而具有1~3个阳性淋巴结或无淋巴结转移的患者被排除在OlympiA试验之外, 因此OlympiA研究的适用人群相对更高危。而对于新辅助化疗后的患者, 三项试验的入组条件可比性较差, monarchE和NATALEE研究均考虑临床病理学分期, 而OlympiA研究则应用CPS+EG评分筛选^[22]。虽然CPS+EG评分用于评估新辅助化疗后复发风险的预后预测价值已得到证实, 但在实践中普及率低, 可能对奥拉帕利的临床应用造成一定阻碍, 因此需要更加明确CPS+EG评分的临床意义或开发更加便捷可及的奥拉帕利强化人群筛选方式。

就获益而言, 上述研究中阿贝西利、瑞波西利和奥拉帕利均在iDFS方面显示出显著获益, 且随着随访时间的延长, 获益逐渐扩大。由于monarchE研究没有设置针对gBRCA状态的亚组分析, 因此尚不清楚gBRCA突变患者从阿贝西利辅助治疗中的获益是否与总人群一致。而在OS获益方面, 当前CDK4/6抑制剂的两项研究结果尚不成熟, 最新的OlympiA研究结果表明, HER2⁻意向治疗分析人群的OS呈现出4.4%的绝对获益率, 但HR⁺患者基数相对较少 (仅18%), 其亚组结果仍需谨慎解读^[23]。因此如何在这些不同的治疗选择之间作出决策, 仍需要更多的数据支持。

此外, 对于部分极高危患者, 未来或可在辅助治疗阶段考虑使用两药序贯治疗。根据研究中的给药时间安排, OlympiA研究中奥拉帕利的使用是在初始治疗后12周以内, monarchE和

NATALEE研究中阿贝西利和瑞波西利的使用则分别在根治性手术后16个月内和内分泌治疗12个月内, 因此可能考虑奥拉帕利优先。然而序贯治疗的有效性和安全性尚未经过充分评估, 仍需更多临床试验或真实世界数据进一步证实。

2 HER2⁺乳腺癌

基于抗HER2药物的研发和革新, 10余年来HER2⁺乳腺癌的治疗经历了从单靶到双靶, 再到抗体药物偶联物 (antibody-drug conjugate, ADC) 治疗的逐步升级。近年来的研究主要在传统的辅助靶向治疗优化和新一代ADC药物的探索两个方面取得了关键进展。

2.1 基于标准靶向治疗的辅助优化

在辅助治疗强化方面, 近年来, APHINITY研究^[24]证实曲妥珠单抗与帕妥珠单抗的双靶治疗方案可提升高复发风险人群的治愈机会, 在淋巴结阳性亚组中获益显著; KATHERINE研究^[25]已证实恩美曲妥珠单抗 (trastuzumab emtansine, T-DM1) 为新辅助治疗后non-pCR患者强化治疗的重要方案; ExteNET研究^[26]则奠定了小分子酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 奈拉替尼在HER2⁺早期乳腺癌辅助强化治疗中的重要地位。在当前强化方案众多的背景下, 如何筛选出高危人群进行辅助强化治疗, 如何选择强化治疗方案以及优化治疗顺序和组合, 仍需要进行更广泛和深入的研究。

首先, 如何筛选适合双靶治疗的人群仍在探索中。目前已达成共识的是, 对于淋巴结阳性的HER2⁺患者推荐曲妥珠单抗与帕妥珠单抗的双靶治疗联合化疗, 而对于N0期但合并有其他高危因素 [ER/孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 阴性、组织学分级3级、肿瘤体积较大 (pT2+期)、存在脉管癌栓、年轻] 的患者, 是否推荐曲妥珠单抗与帕妥珠单抗的双靶治疗目前仍存在争议。根据St. Gallen共识及《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2024年版)》^[8, 27]的界定标准, pT2N0期HER2⁺乳腺癌属于中危人群, 《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范 (2024年版)》^[8]推荐此类人群结合风险因素, 可酌情选择曲妥珠单抗与帕妥珠单抗的双靶治疗方案。然而, 根据APHINITY研究中位随访8.4年的结果^[28], 在N0期亚组患者中, 相较于单用曲妥珠单抗, 双靶治疗未显示出显著的iDFS或OS获益。因此, 是否对N0期患者进行曲妥珠单抗与帕妥珠单抗的双靶治疗仍需结合具体的危险因素及患者意愿综合考虑。

其次，新辅助治疗后non-pCR患者如何选择后续强化治疗方案也是当前讨论的热点。KATHERINE研究中位随访8.4年的结果^[29]显示，T-DM1可持续改善non-pCR患者的生存，7年iDFS和OS的绝对获益率分别为13.7%和4.7%，充分展现出T-DM1的核心地位。但该研究non-pCR患者接受T-DM1治疗后，7年iDFS率为80.8%，意味着仍有19.2%的患者会在7年内复发，提示此类高危人群的治疗需求尚未完全满足。在此背景下，ExteNET研究为HER2⁺ non-pCR患者提供了新的强化辅助治疗策略，该研究在以曲妥珠单抗为基础的辅助治疗后，增加1年奈拉替尼强化治疗，随访数据显示，奈拉替尼可使新辅助治疗后non-pCR患者的5年复发风险降低40%，8年OS率达91.3%^[30]。因此，《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范（2024年版）》^[8]提出，对于HER2⁺乳腺癌新辅助治疗后non-pCR的患者，除了推荐T-DM1单药治疗，还可考虑曲妥珠单抗与帕妥珠单抗的双靶治疗序贯奈拉替尼治疗。

2.2 基于新一代ADC药物的探索

第2代ADC药物德曲妥珠单抗（trastuzumab deruxtecan, T-DXd）相比于T-DM1，具有更高的膜通透性，并且对周围肿瘤细胞也表现出显著的“旁观者杀伤效应”。既往在局部不可手术或复发转移的HER2⁺乳腺癌患者的DESTINY Breast系列研究DB-01、02、03^[31-33]中，T-DXd展现出极佳的疗效，目前已成功取代T-DM1，成为晚期HER2⁺乳腺癌患者二线治疗推荐的ADC药物，这为探索其在早期乳腺癌患者中的潜在应用价值提供了重要依据。同系列的DB-05和11研究将进一步评估T-DXd在高危早期乳腺癌辅助治疗和新辅助治疗中的价值，DB-05研究（NCT04622319）入组新辅助化疗后non-pCR的HER2阳性患者，随机分配14个周期的T-DXd或T-DM1治疗，研究终点包括iDFS、DFS、DRFI及OS等关键指标。作为首次评估T-DXd在术后高危HER2阳性乳腺癌辅助治疗中应用的Ⅲ期临床试验，也是T-DXd与T-DM1头对头比较的第二项临床试验，该研究有望挑战T-DM1强化辅助治疗的标准地位，重塑HER2⁺早期乳腺癌治疗格局。目前该项研究已完成招募，期待后续结果的公布。此外，T-DXd的毒性和不良反应（如中性粒细胞减少、贫血、胃肠道反应及间质性肺炎等）也需要在早期乳腺癌患者中进一步观察，以评估其风险和获益。

新型ADC药物的未来发展仍充满挑战。T-DXd能否超越T-DM1在强化治疗中的地位尚

不明确，其疗效仍需等待上述临床研究结果证实。与此同时，评估中国自主研发的第3代ADC药物SHR-A1811用于术后辅助强化的临床试验（NCT06126640）也在进行中。未来期待更多的大样本、多中心随机临床研究以评估新型ADC药物的长期安全性和有效性。

2.3 HR⁺/HER2⁺乳腺癌的辅助治疗优化

对于HR⁺/HER2⁺早期乳腺癌，既有HER2靶点又可能获益于内分泌治疗的特点使之相比其他亚型具有更多的选择，HR⁺/HER2⁺早期乳腺癌内分泌治疗方面的优化近年来也取得了可喜的成果。HERA研究^[34]的探索性分析表明，在接受化疗和HER2靶向治疗的基础上，联合使用OFS的HR⁺/HER2⁺乳腺癌患者的10年DFS率和OS率均显著提高，提示对于此类乳腺癌患者，强化的内分泌治疗依然非常重要。然而，目前仍缺乏探讨强化内分泌治疗的优选人群和评估CDK4/6抑制剂辅助治疗价值的前瞻性研究。

3 三阴性乳腺癌（triple negative breast cancer, TNBC）

TNBC在所有乳腺癌亚型中最具侵袭性，患者预后最差，且治疗选择有限^[35]。当前标准治疗以蒽环类药物与紫杉类药物序贯治疗为主，早期研究主要针对化疗的用药方案进行优化，如剂量密集型方案的应用、铂类药物的加入与卡培他滨节拍治疗的提出等^[36-38]，在一定程度上降低了TNBC患者的复发风险。近年来，BCTOP-T-A01研究^[39]的多基因预后分类在术后辅助治疗中的应用，以及OlympiA研究^[21]中PARP抑制剂在gBRCA1/2突变TNBC中的有效性，为TNBC的辅助治疗优化带来了新的突破；同时，免疫治疗在早期TNBC领域的探索持续深入，其药物联合策略和精准人群筛选已成为当前研究热点。

3.1 辅助强化的优化

BCTOP-T-A01研究^[39]基于mRNA-长链非编码RNA（long non-coding RNA, lncRNA）的预后预测模型将TNBC患者进行风险分层并指导术后辅助化疗，对于高危患者，随机予以4个周期多西他赛+表阿霉素+环磷酰胺序贯4个周期吉西他滨+顺铂的强化方案（TEC*4-GP*4）或4个周期表阿霉素+环磷酰胺序贯4个周期多西他赛的标准方案（EC*4-T*4），而对于低危患者，则均予以标准EC*4-T*4方案，结果显示，经过中位45.1个月的随访，高危患者中强化治疗组的3年DFS率为90.9%，显著优于标准治疗组的80.6%（ $P=0.03$ ），绝对获益率可达10.3%，同时，

接受相同标准化疗方案的低危患者组, 3年DFS率、RFS率和OS率均优于高危组 ($P=0.040$ 、 0.007 和 0.002)。该研究证实了多基因模型在TNBC风险分层中的临床实用价值, 也凸显了对于高复发风险患者添加吉西他滨和顺铂的强化治疗方案的有效性和必要性。未来, 该模型的稳定性和可靠性仍有待进一步验证。

对于TNBC中通常被认为预后更差的*gBRCA*突变患者 (约10%)^[40], OlympiA研究^[21]探讨了PARP抑制剂奥拉帕利在*gBRCA1/2*突变HER2阴性乳腺癌中的有效性, 入组的TNBC患者占82%, 包括新辅助治疗后non-pCR或直接辅助治疗的 $\geq pT2$ 期或 $\geq pN1$ 期的TNBC高危人群, 结果显示, TNBC患者奥拉帕利组的3年iDFS率为86.1%, 优于安慰剂组的76.9% (HR=0.56, 95% CI: 0.43~0.73), 充分证明了PARP抑制剂在*gBRCA1/2*突变TNBC患者中的临床获益, 为其用于辅助治疗优化提供了强有力的临床依据。

而在更广大的TNBC群体中, SYSUCC-001研究^[38]证实了标准化疗后卡培他滨节拍治疗1年的疗效和安全性; CREATE-X研究^[41]则提供了使用卡培他滨6~8个疗程对新辅助化疗后non-pCR患者进行强化治疗的依据。随着奥拉帕利辅助治疗适应证的获批, 如何权衡卡培他滨与奥拉帕利的选择及应用顺序成为当前研究的热点。CREATE-X研究未进行*gBRCA*突变者使用卡培他滨治疗获益的分析, 早期患者中也尚无卡培他滨与奥拉帕利的头对头比较, CREATE-X研究^[41]中, TNBC患者常规辅助化疗后加用卡培他滨强化可带来5年13.7%的DFS获益率 (69.8% vs 56.1%) 和8.5%的OS获益率 (78.8% vs 70.3%), 相对风险分别为0.58 (95% CI: 0.39~0.87) 和0.52 (95% CI: 0.30~0.90); 而OlympiA研究^[23]中, 奥拉帕利在TNBC人群中可带来6年9.2%的iDFS获益, 并降低28.7%的死亡风险, 上述研究结果对早期患者的临床决策或许有一定的参考价值。此外, 卡培他滨与奥拉帕利联合应用的可行性尚不明确, 上述研究显示, 两药骨髓抑制、胃肠道反应等不良反应有较多重合, 可能导致患者的耐受性较差。当前一项在*gBRCA1/2*突变的TNBC人群中比较术后辅助化疗序贯卡培他滨或奥拉帕利或两药联合治疗有效性和安全性的研究 (NCT06405295), 尚未开始招募, 但后续进展与结果仍值得期待。另一方面, 由于OlympiA研究中辅助化疗后入组的患者为 $\geq pT2$ 期或 $\geq pN1$ 期的人群, 而对I期*gBRCA*突变的TNBC患者, 奥

拉帕利辅助治疗的意义尚不明确, 其是否可以替代化疗达到降阶梯的效果仍需要探索。目前在新辅助治疗阶段, GeparOla研究^[42]探讨了奥拉帕利或卡铂联合紫杉醇在HER2阴性早期乳腺癌中的疗效, 而在辅助治疗阶段尚无此类研究, 未来仍需设计相关临床试验加以验证。

PARP抑制剂与免疫治疗的联合应用价值当前也尚不明确, KEYNOTE-522与OlympiA研究在时间顺序上不存在重叠, 因此奥拉帕利与帕博利珠单抗在辅助治疗阶段同步或序贯给药的意义仍不可知。2023 St. Gallen共识^[43]的专家投票支持在*gBRCA*突变的TNBC中使用帕博利珠单抗联合或序贯奥拉帕利治疗, 为这一治疗策略的潜在应用提供了依据。

3.2 辅助免疫治疗

辅助治疗阶段是否需要予以免疫治疗, 目前指南尚无推荐。IMpassion030研究是首个探索术后辅助化疗联合阿替利珠单抗对早期TNBC疗效影响的研究, 经过中位32个月的随访, 联合阿替利珠单抗的治疗组iDFS并未显著优于对照组, 在淋巴结转移阳性和程序性死亡蛋白配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 阳性亚组中同样未见明显获益^[44], 最终研究宣告失败。回顾该研究, 首先, 由于原发病灶已切除、肿瘤负荷较低, 并伴随免疫微环境的变化, 免疫治疗在这些患者中可能无法有效地激发免疫反应; 其次, 该研究中约85%的患者为II期, 传统治疗可能已足够有效, 免疫治疗难以在低负荷患者中展现出更显著的优势; 最后, 相比于程序性死亡蛋白-1 (programmed death-1, PD-1) 抑制剂, 阿替利珠单抗作为PD-L1抑制剂, 可能因部分肿瘤通过PD-1/PD-L2轴的逃逸而导致疗效低于预期^[45]。A-BRAVE研究^[46]也同样发现, 1年的阿维鲁单抗辅助治疗并不能显著改善高危TNBC患者的3年DFS率, 但可显著改善次要终点 (OS)。此外, 另有探索帕博利珠单抗在辅助治疗中效果的SWOG S1418/BR006随机III期研究尚待公布结果。综上, 尽管IMpassion030研究未能改变临床实践, 但TNBC免疫治疗的探索仍未终结, 未来需要更加关注高获益人群的精准筛选, 确立更优化的个体化治疗策略。

而在免疫联用方案的探索中, 一方面, 针对新辅助治疗后non-pCR的患者, TROP2 ADC与免疫治疗的联合是当前的研究热点。TROPION-BREAST 03研究旨在比较Dato-DXd±度伐利尤单抗与研究选择方案的差异; ASPRIA研究旨

在探讨戈沙妥珠单抗联合阿替利珠单抗的有效性；Optimice-RD研究则正在探索帕博利珠单抗单药、联合戈沙妥珠单抗及联合卡培他滨的疗效和安全性。另一方面，免疫治疗与抗血管生成药物的联合也带来了新的治疗选择，由复旦大学附属肿瘤医院发起的COSMOS研究目前正在II A~III C期淋巴结阳性高危人群中展开探索，期待未来更多结果的公布。

4 总 结

综上所述，随着精准医疗和个体化治疗理念的不断深化，近年来早期乳腺癌的辅助治疗领域取得了显著进展。基于分子标志物的风险评估和疗效预测，使低危患者得以避免过度治疗；新型药物的开发和治疗策略的拓展，使高危患者拥有了更多的治疗选择。然而，如何在取得最大化疗效的同时避免过度治疗仍是争议的核心，在药物选择、适用人群、治疗顺序及毒性管理等多个层面，均亟待更多临床研究和真实世界数据支持。相信未来随着循证医学证据的不断积累，早期乳腺癌的辅助治疗策略将持续优化，在提高治愈率的同时更好地保证患者的生活质量。

第一作者：

王稚晴（ORCID: 0009-0004-9745-6713），硕士。

通信作者：

范蕾（ORCID: 0000-0003-2777-4930），博士，副主任医师，E-mail: teddyfl@163.com。

作者贡献声明：

王稚晴：文章撰写，文献检索；刘西禹：研究思路，文献检索；范蕾：文章指导。

【参 考 文 献】

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J] . CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229–263.
- [2] SUN K X, ZHANG B L, LEI S Y, et al. Incidence, mortality, and disability-adjusted life years of female breast cancer in China, 2022 [J] . Chin Med J (Engl), 2024, 137(20): 2429–2436.
- [3] GIAQUINTO A N, SUNG H, NEWMAN L A, et al. Breast cancer statistics 2024 [J] . CA A Cancer J Clinicians, 2024, 74(6): 477–495.
- [4] LOIBL S, ANDRÉ F, BACHELOT T, et al. Early breast cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up [J] . Ann Oncol, 2024, 35(2): 159–182.
- [5] SHEFFIELD K M, PEACHEY J R, METHOD M, et al. A real-world US study of recurrence risks using combined clinicopathological features in HR-positive, HER2-negative early breast cancer [J] . Future Oncol, 2022, 18(21): 2667–2682.
- [6] PAN H C, GRAY R, BRAYBROOKE J, et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5

- years [J] . N Engl J Med, 2017, 377(19): 1836–1846.
- [7] 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.
- [8] 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癌学组. 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 AntiCancer 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] . China Oncol, 2023, 33(12): 1092–1187.
- [9] GRADISHAR W J, MORAN M S, ABRAHAM J, et al. Breast cancer, version 3.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J] . J Natl Compr Canc Netw, 2024, 22(5): 331–357.
- [10] FASCHING P A, STROYAKOVSKIY D, YARDLEY D, et al. LBA13 Adjuvant ribociclib (RIB) plus nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (Pts) with HR⁺/HER2⁻ early breast cancer (EBC): 4-year outcomes from the NATALEE trial [J] . Ann Oncol, 2024, 35: S1207.
- [11] HORTOBAGYI G N, LACKO A, SOHN J, et al. A phase III trial of adjuvant ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: final invasive disease-free survival results from the NATALEE trial [J] . Ann Oncol, 2025, 36(2): 149–157.
- [12] TARANTINO P, RUGO H S, CURIGLIANO G, et al. 245P Characteristics of real-world (RW) NATALEE and monarchE eligible populations: a US electronic health records (EHR) database analysis [J] . Ann Oncol, 2024, 35: S317–S318.
- [13] SPARANO J A, GRAY R J, MAKOWER D F, et al. Clinical outcomes in early breast cancer with a high 21-gene recurrence score of 26 to 100 assigned to adjuvant chemotherapy plus endocrine therapy: a secondary analysis of the TAILORx randomized clinical trial [J] . JAMA Oncol, 2020, 6(3): 367–374.
- [14] SPARANO J A, GRAY R J, MAKOWER D F, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer [J] . N Engl J Med, 2018, 379(2): 111–121.
- [15] SPARANO J A. Trial assigning individualized options for treatment (TAILORx): an update including 12-year event rates [C] . San Antonio: SABCS, 2022: GS1–05
- [16] KALINSKY K, BARLOW W E, GRALOW J R, et al. 21-gene assay to inform chemotherapy benefit in node-positive breast cancer [J] . N Engl J Med, 2021, 385(25): 2336–2347.
- [17] KALINSKY K, BARLOW W E, PATHAK H B, et al. Correlation of serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels on identification of premenopausal patients (pts) with hormone receptor positive (HR⁺), HER2-negative, node-positive breast cancer most likely to benefit from adjuvant chemotherapy in SWOG S1007 (RxPONDER) [J] . J Clin Oncol, 2024, 42(16_suppl): 505.
- [18] SUN J, MENG H, YAO L, et al. Germline mutations in cancer susceptibility genes in a large series of unselected breast cancer patients [J] . Clin Cancer Res, 2017, 23(20): 6113–6119.
- [19] HU C L, HART S N, GNANAOLIVU R, et al. A population-based study of genes previously implicated in breast cancer [J] . N Engl J Med, 2021, 384(5): 440–451.
- [20] ZANG F, DING X Y, CHEN J A, et al. Prevalence of *BRCA1*

- and *BRCA2* pathogenic variants in 8 627 unselected patients with breast cancer: stratification of age at diagnosis, family history and molecular subtype [J] . *Breast Cancer Res Treat*, 2022, 195(3): 431–439.
- [21] TUTT A N J, GARBER J E, KAUFMAN B, et al. Adjuvant olaparib for patients with *BRCA1*- or *BRCA2*-mutated breast cancer [J] . *N Engl J Med*, 2021, 384(25): 2394–2405.
- [22] MORGANTI S, BYCHKOVSKY B L, POORVU P D, et al. Adjuvant olaparib for germline *BRCA* carriers with HER2⁻ negative early breast cancer: evidence and controversies [J] . *Oncologist*, 2023, 28(7): 565–574.
- [23] GARBER J. OlympiA: a phase 3, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (neo)adjuvant chemotherapy in patients w/ germline *BRCA1* & *BRCA2* pathogenic variants & highrisk HER2-negative primary breast cancer: longerterm follow-up [C] . San Antonio: SABCS, 2024: GS1-09.
- [24] VON MINCKWITZ G, PROCTER M, DE AZAMBUJA E, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer [J] . *N Engl J Med*, 2017, 377(2): 122–131.
- [25] VON MINCKWITZ G, HUANG C S, MANO M S, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer [J] . *N Engl J Med*, 2019, 380(7): 617–628.
- [26] MARTIN M, HOLMES F A, EJLERTSEN B, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J] . *Lancet Oncol*, 2017, 18(12): 1688–1700.
- [27] 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.
- [28] LOIBL S, JASSEM J, SONNENBLICK A, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer in the APHINITY trial: third interim overall survival analysis with efficacy update [J] . *J Clin Oncol*, 2024, 42(31): 3643–3651.
- [29] GEYER C E JR, UNTCH M, HUANG C S, et al. Survival with trastuzumab emtansine in residual HER2-positive breast cancer [J] . *N Engl J Med*, 2025, 392(3): 249–257.
- [30] CHAN A, MOY B, MANSI J, et al. Final efficacy results of neratinib in HER2-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer from the phase III ExteNET trial [J] . *Clin Breast Cancer*, 2021, 21(1): 80–91.e7.
- [31] 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.
- [32] ANDRÉ F, PARK Y H, KIM S B, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial [J] . *Lancet*, 2023, 401(10390): 1773–1785.
- [33] SAURA C, MODI S, KROP I, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated survival results from a phase II trial (DESTINY-Breast01) [J] . *Ann Oncol*, 2024, 35(3): 302–307.
- [34] MOON S, BAE S J, KOOK Y, et al. 233MO Ovarian function suppression in HR-positive, HER2-positive breast cancer: an exploratory analysis from the HERA trial [J] . *Ann Oncol*, 2024, 35: S310.
- [35] BIANCHINI G, DE ANGELIS C, LICATA L, et al. Treatment landscape of triple-negative breast cancer: expanded options, evolving needs [J] . *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19: 91–113.
- [36] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials [J] . *Lancet*, 2019, 393(10179): 1440–1452.
- [37] YU K D, YE F G, HE M, et al. Effect of adjuvant paclitaxel and carboplatin on survival in women with triple-negative breast cancer: a phase 3 randomized clinical trial [J] . *JAMA Oncol*, 2020, 6(9): 1390–1396.
- [38] WANG X, WANG S S, HUANG H, et al. Effect of capecitabine maintenance therapy using lower dosage and higher frequency vs observation on disease-free survival among patients with early-stage triple-negative breast cancer who had received standard treatment: the SYSUCC-001 randomized clinical trial [J] . *JAMA*, 2021, 325(1): 50–58.
- [39] HE M, JIANG Y Z, GONG Y, et al. Intensive chemotherapy versus standard chemotherapy among patients with high risk, operable, triple negative breast cancer based on integrated mRNA-lncRNA signature (BCTOP-T-A01): randomised, multicentre, phase 3 trial [J] . *BMJ*, 2024, 387: e079603.
- [40] GAO X Q, NAN X Y, LIU Y L, et al. Comprehensive profiling of *BRCA1* and *BRCA2* variants in breast and ovarian cancer in Chinese patients [J] . *Hum Mutat*, 2020, 41(3): 696–708.
- [41] MASUDA N, LEE S J, OHTANI S, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy [J] . *N Engl J Med*, 2017, 376(22): 2147–2159.
- [42] FASCHING P A, LINK T, HAUKE J, et al. Neoadjuvant paclitaxel/olaparib in comparison to paclitaxel/carboplatinum in patients with HER2-negative breast cancer and homologous recombination deficiency (GeparOLA study) [J] . *Ann Oncol*, 2021, 32(1): 49–57.
- [43] CURIGLIANO G, BURSTEIN H J, GNANT M, et al. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: the St. Gallen international consensus conference for the primary therapy of individuals with early breast cancer 2023 [J] . *Ann Oncol*, 2023, 34(11): 970–986.
- [44] MCARTHUR H, BAILEY A, SAJI S, et al. Adjuvant chemotherapy with or without atezolizumab for stage II and III triple-negative breast cancer: final analysis of the ALEXANDRA/IMpassion030 phase 3 trial [J] . *Eur J Cancer*, 2024, 200: 113952.
- [45] HUNTER N, HURVITZ S. Where did the passion go? –Rethinking adjuvant immune therapy for triple-negative breast cancer [J] . *JAMA*, 2025.
- [46] CONTE P F, DIECI M V, BISAGNI G, et al. A-BRAVE trial: A phase III randomized trial with avelumab in early triple-negative breast cancer with residual disease after neoadjuvant chemotherapy or at high risk after primary surgery and adjuvant chemotherapy [J] . *J Clin Oncol*, 2024, 42(17_suppl): LBA500.

(收稿日期: 2025-02-12 修回日期: 2025-03-21)

(责任编辑: 李广涛)