

· 专家述评 ·



江泽飞，主任医师，教授，博士研究生导师，解放军总医院肿瘤医学部副主任，中国临床肿瘤学会（Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO）候任理事长。2011年成为首位St. Gallen国际早期乳腺治疗共识专家团的中国专家，承担中央军委保健工作和中央保健会诊专家任务。执笔完成《CSCO乳腺癌诊疗指南》、《CSCO乳腺癌脑转移临床诊疗专家共识》、《靶向HER2乳腺癌诊疗中国专家共识》等指南及共识的撰写。主持十余项国家科技专项、国家自然科学基金、军队和北京市科研课题。以第一作者或通信作者在*Nature Medicine*、*Lancet Oncology*、*JAMA Oncology*、《中华医学杂志》等国内外权威期刊发表论文200余篇。

2024年改变晚期乳腺癌临床实践的重要研究进展

吴 淞，袁 洋，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] 随着分子生物学研究的深入和精准医学的发展，晚期乳腺癌的治疗手段日益丰富。2024年，不同分子亚型晚期乳腺癌治疗领域的多项研究均取得了进展。其中，内分泌治疗联合细胞周期蛋白依赖性激酶4和6（cyclin-dependent kinase 4/6, CDK4/6）抑制剂已成为激素受体阳性晚期乳腺癌的一线标准治疗方案。氟维司群联合阿贝西利可作为CDK4/6抑制剂治疗失败后的治疗选择。而对于伴有AKT信号转导通路异常的患者，氟维司群联合AKT抑制剂capivasertib可为患者带来显著的远期生存获益。德曲妥珠单抗（trastuzumab deruxtecan, T-DXd）则为人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2, HER2）超低表达人群提供了新的治疗选择。对于HER2阳性晚期乳腺癌，紫杉类药物联合曲妥珠单抗与帕妥珠单抗或吡咯替尼仍是目前曲妥珠单抗敏感人群的标准一线治疗方案。DESTINY-Breast07研究评估了T-DXd用于一线治疗的可行性，结果显示，无论是单药或联合帕妥珠单抗，其无进展生存率（progression-free survival, PFS）均不劣于既往研究中的标准治疗方案。针对HER2阳性脑转移患者，PERMEATE研究的更新数据显示，吡咯替尼联合卡培他滨方案可带来总生存期获益。DESTINY-Breast12研究表明，T-DXd对全身和颅内病灶的抗肿瘤活性相似，可作为HER2阳性脑转移患者的有效治疗选择。晚期三阴性乳腺癌（triple-negative advanced breast cancer, TNBC）的治疗策略正在从传统化疗转向以化疗联合免疫治疗以及抗体药物偶联物（antibody-drug conjugate, ADC）为主的治疗模式。TORCHLIGHT研究显示，化疗联合免疫检查点抑制剂特瑞普利单抗可改善晚期TNBC患者的预后。NCC2167研究表明，当化疗与免疫治疗联合使用时，节拍式化疗相比传统方式具有高疗效及低毒性的特点。本文对上述2024年晚期乳腺癌领域的重要研究进展进行梳理，并结合相关研究数据，总结了晚期乳腺癌患者管理和治疗决策的临床经验，以供同行参考。展望未来，后续临床研究需重点关注患者的个体差异、肿瘤的异质性以及治疗耐药性问题，以提升晚期乳腺癌的治疗效果和患者的生活质量。

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

中图分类号：R737.9 文献标志码：A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2025.02.005

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：吴 淞，袁 洋，江泽飞. 2024年改变晚期乳腺癌临床实践的重要研究进展 [J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(2): 186-194.

Funding: no.

Conflicts of interest: no.

Ethical approval: not required.

Informed consent: not required.

Cite this article: WU S, YUAN Y, JIANG Z F. Important clinical studies that changed the clinical practice of advanced breast cancer in 2024 [J]. Chin Oncol, 2025, 35(2): 186-194.

Important clinical studies that changed the clinical practice of advanced breast cancer in 2024 WU Song, YUAN Yang, JIANG Zefei (Department of Oncology, Fifth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100071, China)

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

[**Abstract**] With advancements in molecular biology research and precision medicine, treatment options for advanced breast cancer have become increasingly diverse. In 2024, significant research progress has been achieved across different molecular subtypes of advanced breast cancer. Endocrine therapy combined with cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitors has become the standard first-line treatment for hormone receptor-positive advanced breast cancer. Fulvestrant combined with abemaciclib serves as a treatment option after failure in CDK4/6 inhibitors. For patients with mutations in the AKT pathway, fulvestrant combined with the AKT inhibitor capivasertib provides significant long-term survival benefits. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) has emerged as a novel treatment option for patients with HER2 ultra-low expression. For HER2-positive advanced breast cancer, taxanes combined with trastuzumab and pertuzumab or pyrotinib remain the standard first-line treatments for trastuzumab-sensitive patients. The DESTINY-Breast07 trial evaluated the feasibility of using T-DXd as a first-line treatment, showing that whether used as monotherapy or in combination with pertuzumab, progression-free survival (PFS) was non-inferior to standard regimens reported in previous studies. For HER2-positive patients with brain metastases, updated results from the PERMEATE trial indicated that the combination of pyrotinib and capecitabine could provide overall survival benefits. The DESTINY-Breast12 trial demonstrated that T-DXd had similar antitumor activity against systemic and intracranial lesions, making it an effective treatment option for HER2-positive patients with brain metastases. Treatment strategies for advanced triple-negative breast cancer (TNBC) are shifting from conventional chemotherapy to regimens centered on chemotherapy combined with immunotherapy and antibody-drug conjugates (ADCs). The TORCHLIGHT trial showed that chemotherapy combined with the immune checkpoint inhibitor toripalimab improved the prognosis of patients with advanced TNBC. The NCC2167 trial found that when chemotherapy was combined with immunotherapy, metronomic chemotherapy offered superior efficacy and lower toxicity compared to conventional approaches. This article reviewed the significant research progress in advanced breast cancer in 2024. By summarizing related research data, it provides insights into the clinical experience of managing and making treatment decisions for patients with advanced breast cancer, serving as a reference for peers. Looking ahead, future clinical research should focus on individual differences among patients, tumor heterogeneity, and treatment resistance, aiming to improve treatment outcomes and the quality of life for patients with advanced breast cancer.

[**Keywords**] Advanced breast cancer; Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors; Antibody-drug conjugate; Immune checkpoint inhibitor

近年来，乳腺癌治疗领域涌现出多种新型药物，包括新型靶点抑制剂、抗体药物偶联物（antibody-drug conjugate, ADC）以及免疫检查点抑制剂等。随着治疗产品的不断丰富，不同分子亚型乳腺癌的治疗方案正朝着多样化方向发展，同时引领乳腺癌诊疗进入“精准分类、精确分层”的时代。晚期乳腺癌患者由于其治疗需求更为迫切、治疗效果更容易评价等特点，成为了新药研发和临床研究开展的优先选择群体。这些新型治疗药物在改善晚期患者预后的同时，也为进一步优化治疗方案提供了新方向。而相关临床研究不仅为评估新型药物的有效性和安全性提供了重要的验证平台，也为探索克服耐药、优化治疗策略积累了宝贵经验。本文对2024年晚期乳腺癌领域的重要研究进展进行总结，以期为临床实践提供帮助。

1 激素受体阳性晚期乳腺癌

1.1 标准一线治疗方案的确定

基于系列临床研究^[1-2]结果，在内分泌治疗基础上联合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，均能显著延长患者的无进展生存期（progression-free survival, PFS），其中MONALESSA系列研究^[3]显示出了PFS及总生存期（overall survival, OS）的双重获益。目前，国内外权威指南均推荐内分泌治疗联合CDK4/6抑制剂作为激素受体阳性晚期乳腺癌的标准一线治疗方案。

既往的临床实践中，对于伴随内脏转移或疾病快速进展的患者，化疗是常用的治疗手段。Right Choice研究^[4]是一项前瞻性随机对照Ⅱ期临床研究，对比分析了联合化疗与内分泌治疗联合瑞波西利应用于纳入侵袭性内脏转移患者的疗效。结果显示，与联合化疗相比，接受内分泌治疗联合瑞波西利的患者PFS更长、客观缓解率（objective response rate, ORR）更高，而达到缓解的时间相似。该研究排除了芳香化酶抑制剂（aromatase inhibitor, AI）辅助治疗12个月内复发转移的患者，雌激素受体表达水平 $\geq 50\%$ 的占86.0%，因此研究对象主要是未经内分泌治疗以

及内分泌治疗敏感的人群。这一研究结果为内分泌治疗联合CDK4/6抑制剂在侵袭性内脏转移患者的应用提供了重要的优效性证据。

1.2 新型一线治疗方案的探索

尽管内分泌治疗联合CDK4/6抑制剂取得了PFS的一致性显著延长, 仍有约30%的患者不能从内分泌治疗联合CDK4/6抑制剂治疗中获益^[5]。PI3K信号转导通路是激素受体阳性乳腺癌发生、发展的关键通路之一, 与雌激素受体、CDK4/6信号转导通路高度互联。

伊那利塞 (inavolisib) 是新一代高选择性PI3K α 抑制剂和突变体降解剂。INAVO120研究^[6]纳入携带PIK3CA突变且对内分泌治疗耐药的激素受体阳性的晚期乳腺癌患者, 在标准一线治疗哌柏西利联合氟维司群的基础上联合PI3K α 抑制剂伊那利塞, 结果显示, 联合伊那利塞组的PFS显著延长 (15.0个月 vs 7.3个月, $P < 0.001$), 同时观察到OS的获益趋势。其中联合组因不良事件导致的停药率为6.8%, 总体毒性可控。基于该研究的3个信号转导通路联合用药疗效突出、安全性良好, 使PIK3CA突变且辅助内分泌治疗失败的患者的治疗实现了重要突破, 伊那利塞已获美国食品药品监督管理局 (food and drug administration, FDA) 批准上市, 美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南 (2024年第6版) 新增伊那利塞+哌柏西利+氟维司群作为一线治疗应用于PIK3CA基因激活突变、辅助内分泌治疗期间或结束12个月以内复发转移的患者。

1.3 CDK4/6抑制剂治疗失败后的策略探索

随着CDK4/6抑制剂的广泛使用, CDK4/6抑制剂失败的后续治疗策略的探索已成当前研究热点。CDK4/6抑制剂耐药后可供考虑的治疗方案主要包括更换为另一种CDK4/6抑制剂、选择其他靶点的靶向治疗药物以及ADC药物的应用。

更换另一种CDK4/6抑制剂是临床实践中CDK4/6抑制剂失败后常用的治疗策略。Post MONARCH研究^[7]是一项III期随机、安慰剂临床对照研究, 纳入一线或辅助内分泌治疗联合CDK4/6抑制剂治疗进展的患者, 对比分析了接受阿贝西利或安慰剂联合氟维司群的疗效, 结果显示, 与安慰剂组相比, 阿贝西利组患者的PFS显著延长 (中位PFS: 6.0个月 vs 5.3个月, $P=0.02$), 其中无内脏转移人群和既往CDK4/6

抑制剂治疗 ≥ 12 个月的人群获益更为显著。该研究提示AI联合CDK4/6抑制剂治疗失败后氟维司群联合阿贝西利是可行的治疗选择。

PI3K、AKT1基因激活突变以及PTEN基因失活突变, 均会导致PI3K-AKT-PTEN信号转导通路的过度激活, 该通路异常通常出现在肿瘤复发转移时, 包括CDK4/6抑制剂失败后, 与激素受体阳性乳腺癌耐药相关。

AKT是该信号转导通路的关键节点, 阻断该信号转导通路已成为后续治疗的重点探索方向。Capiwasertib是针对AKT的选择性抑制剂。CAPItello-291研究^[8]纳入了AI治疗失败的激素受体阳性晚期乳腺癌患者, 对比分析了氟维司群联合安慰剂以及氟维司群联合capiwasertib的疗效。结果显示, 无论是总体人群或AKT信号转导通路 (PIK3CA/AKT1/PTEN) 改变人群, 与安慰剂组相比, 联合capiwasertib组均显著延长患者的PFS (中位PFS: 7.2个月 vs 3.6个月, $P < 0.001$)。入组人群中约70%曾接受过CDK4/6抑制剂治疗, 亚组分析显示, 在CDK4/6抑制剂经治人群中, 氟维司群联合AKT抑制剂capiwasertib相比联合安慰剂取得了双倍的PFS改善效果 (中位PFS: 5.5个月 vs 2.6个月, $P < 0.05$)。2023年11月, 美国FDA批准capiwasertib应用于治疗伴PIK3CA、AKT1或PTEN基因突变的晚期激素受体阳性乳腺癌。在2024年欧洲肿瘤内科学会乳腺癌年会上, CAPItello-291研究的口头报告显示, 实验组相比安慰剂组PFS2 (从随机化至第2次疾病进展的时间) 亦显著延长 (14.7个月 vs 12.5个月, $P < 0.05$)。其中, AKT信号转导通路改变亚组的获益趋势更加明显 (15.5月 vs 10.8个月, $P < 0.05$)^[9], 提示capiwasertib可能为患者带来更长的生存获益。目前, 国内的CAPItrue研究已在全国90家医疗机构启动, 旨在评估capiwasertib联合氟维司群方案在中国人群中的疗效及安全性, 期待capiwasertib能为中国患者带来治疗获益。

ADC融合了单克隆抗体的靶向性和细胞毒药物的杀伤效应, 近年来在激素受体阳性人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 阴性晚期乳腺癌治疗中取得了显著进展。

DESTINY-Breast04研究^[10]已证实抗HER2 ADC德曲妥珠单抗 (trastuzumab deruxtecan,

T-DXd)在HER2低表达晚期乳腺癌中具有优异的抗肿瘤活性。《中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南2024》将T-DXd列为CDK4/6抑制剂经内分泌治疗阳性HER2低表达晚期乳腺癌的II级推荐治疗方案。

2024年美国临床肿瘤学会年会首次公布DESTINY-Breast06研究^[11]的结果,并且同年发表于《新英格兰医学杂志》(*The New England Journal of Medicine*)上。该研究将T-DXd的研究对象扩展至HER2超低表达人群,共计纳入152例HER2超低表达(定义为HER2免疫组织化学检测结果显示,≤10%浸润性癌细胞呈现不完整、微弱的细胞膜染色)晚期乳腺癌患者,其中90.8%的患者既往接受过内分泌治疗联合CDK4/6抑制剂治疗。结果显示,在HER2超低表达人群中,与医师选择化疗方案相比,T-DXd组的中位PFS显著延长(13.2个月 vs 8.1个月, $P<0.001$)。2024年美国圣安东尼奥乳腺癌大会(San Antonio Breast Cancer Symposium, SABCs)报道了DESTINY-Breast06研究基于不同内分泌治疗敏感性的补充分析结果,结果显示,无论是原发性内分泌治疗耐药或是继发性内分泌治疗耐药,T-DXd均较医师选择化疗方案改善了PFS。DESTINY-Breast04和06研究对象覆盖了HER2低表达和超低表达,T-DXd为CDK4/6抑制剂治疗失败的激素受体阳性晚期乳腺癌患者提供了新的治疗选择。正在进行的DESTINY-Breast15研究计划评估T-DXd在HER2低表达、超低表达以及零表达的晚期乳腺癌患者中的真实世界疗效,以期为更多的晚期乳腺癌患者带来治疗获益。

靶向人滋养层细胞表面糖蛋白抗原2(trophoblast cell surface antigen 2, Trop2)的ADC药物戈沙妥珠单抗和datopotamab deruxtecan(Dato-DXd),在激素受体阳性、HER2阴性的晚期乳腺癌的治疗中先后获得重要进展。TROPION-Breast01研究^[12]纳入既往内分泌治疗进展或不适合内分泌治疗的晚期乳腺癌患者,对比分析了Dato-DXd与医师选择化疗方案的疗效,结果显示,与医师选择化疗相比,Dato-DXd显著延长了患者的PFS(6.9个月 vs 4.9个月, $P<0.001$),未能显著延长OS。2024年欧洲肿瘤内科学会亚洲大会(ESMO ASIA)报道,中国队列Dato-DXd的PFS与总体人群相比表现更优。

新型雌激素受体降解剂可以通过降解雌激

素受体蛋白,阻断雌激素信号转导通路,抑制肿瘤增殖。基于EMERALD研究结果,在既往接受过内分泌治疗且接受过CDK4/6抑制剂人群中,无论是总体人群或ESR1突变人群,新型选择性雌激素受体降解剂(selective estrogen receptor degrader, SERD)艾拉司群对比单药内分泌治疗均显示出优效性结果。艾拉司群获FDA批准上市,NCCN指南推荐其应用于ESR1突变的激素受体阳性晚期乳腺癌患者。

2024年美国SABCs报道了新型SERD imlunestrant在III期临床研究EMBER-3中的结果,并同步发表于《新英格兰医学杂志》^[13]。研究纳入AI治疗失败或联合CDK4/6抑制剂治疗失败的晚期乳腺癌患者874例,随机分组至imlunestrant组、标准内分泌治疗组、imlunestrant联合阿贝西利组。在ESR1突变人群中($n=256$),与标准单药内分泌治疗相比,imlunestrant的PFS更优(5.5个月 vs 3.8个月, $P<0.001$)。与imlunestrant相比,联合阿贝西利组的PFS更优[9.4个月 vs 5.5个月,风险比(risk ratio, RR)=0.57, $P<0.001$]。新型口服SERD为内分泌治疗耐药伴随ESR1基因突变的患者提供了新的内分泌治疗选择,联合CDK4/6抑制剂则提供了双口服、更为便利的治疗方式。

激素受体阳性晚期乳腺癌研究进展小结:

(1)在CDK4/6抑制剂治疗失败后,虽然已有多种可选的治疗方案,但尚无这些方案间的直接对比研究。临床上建议结合患者既往治疗获益情况进行决策。对于内分泌治疗联合CDK4/6抑制剂治疗时间≥12个月的患者,可以尝试更换为另一种CDK4/6抑制剂,例如采用阿贝西利联合氟维司群的方案。

(2)对于辅助内分泌治疗失败且携带PIK3CA突变的患者,PI3K α 抑制剂伊那利塞联合哌柏西利的双靶点阻滞方案有望成为新一线治疗策略。对于CDK4/6抑制剂治疗失败且伴有AKT信号转导通路异常的患者,也可选择内分泌治疗联合AKT抑制剂capivasertib。

(3)而对于既往内分泌治疗获益不佳的患者,应优先考虑内分泌治疗以外的治疗方案。ADC药物T-DXd是HER2低表达或超低表达人群的新型治疗选择。抗Trop2 ADC也可为此类患者带来治疗获益。

(4)传统化疗仍为内分泌治疗失败患者的基本治疗方案,特别是对于HER2零表达的人群。

2 HER2阳性晚期乳腺癌

2.1 标准治疗方案的制订

乳腺癌抗HER2治疗药物的不断涌现, 为HER2阳性晚期乳腺癌患者带来了更多的治疗选择。

CLEOPATRA研究^[14]奠定了紫杉类药物联合曲妥珠单抗及帕妥珠单抗 (THP) 方案作为HER2阳性晚期乳腺癌曲妥珠单抗敏感人群的标准一线治疗方案。

PHILA研究^[15]表明, 紫杉类药物联合曲妥珠单抗及酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 吡咯替尼 (THPy) 方案可达到超过24月的一线中位PFS。THPy方案也成为曲妥珠单抗敏感人群一线治疗的新选择。

PHENIX研究^[16]和PHOEBE研究^[17]的结果夯实了吡咯替尼联合卡培他滨作为曲妥珠单抗治疗失败后的中国标准方案。

DESTINY-Breast02及03研究^[18-19]分别证实了ADC药物T-DXd在后线及二线治疗中的显著疗效, 也改善了HER2阳性晚期乳腺癌患者的预后。2024年, HER2阳性晚期乳腺癌的研究再获进展, 包括T-DXd在一线治疗中的应用以及乳腺癌脑转移治疗策略的优化。

2.2 新型一线治疗方案的探索

DESTINY-Breast07^[20]是一项 I b/II 期、多中心、开放标签、多队列的研究, 旨在评估T-DXd单药或联合帕妥珠单抗作为HER2阳性晚期乳腺癌一线治疗药物的安全性, 并探索其疗效。在研究剂量扩展阶段的中期分析中, 单药组和联合用药组的12个月PFS率分别为80.8%和89.4%, ORR分别达到了76.0%和84.0%。安全性分析显示, 两组的常见不良反应包括消化道症状和骨髓抑制, 未观察到新的毒性及不良反应信号。间质性肺疾病 (interstitial lung disease, ILD) 的发生率在单药组和联合组分别为9.3%和14.0%。DESTINY-Breast07研究表明, T-DXd在HER2阳性晚期乳腺癌一线治疗中展现出显著疗效和可接受的安全性。无论是单药治疗还是与帕妥珠单抗联合使用, 其12个月PFS率均优于CLEOPATRA研究中的THP方案 (约65%) 以及PHILA研究中的THPy方案 (74.3%)^[14-15], 这也为T-DXd应用于一线治疗提供了有力的支持。

正在开展的DESTINY-Breast09研究通过比较T-DXd单药或联合帕妥珠单抗与THP方案在一线

解救治疗中的疗效差异, 旨在为HER2阳性晚期乳腺癌的一线治疗提供新的思路。

2.3 脑转移患者治疗策略的优化

有研究^[21]显示, 多达50%的HER2阳性晚期乳腺癌患者会发生脑转移, 并且预后差于无脑转移的患者。目前, 乳腺癌脑转移的总体治疗原则是在充分评估全身情况的前提下, 优先考虑针对脑转移的局部治疗, 同时合理考虑全身治疗。近年来, 随着越来越多具有中枢神经系统活性的抗HER2治疗药物的出现, 对于颅内局部症状可控的患者, 也可在密切的MRI随访下, 优先采用全身治疗。

吡咯替尼是现阶段针对HER2阳性乳腺癌脑转移应用最多的抗HER2治疗药物。PERMEATE研究^[22]表明, 对于初诊脑转移的患者, 不采取局部治疗, 直接使用吡咯替尼联合卡培他滨的药物治疗方案, 其中枢神经系统 (central nervous system, CNS) -ORR高达74.6%, 并且人群的中位CNS-PFS达到了13.6个月。该研究的患者随访也在2024年披露更新结果, 在初诊脑转移队列中, 中位OS高达35.9个月, 而对于局部放疗后出现颅内病变进展的患者, 接受该方案的中位OS同样也达到了30.6个月^[23]。这一研究结果提示无论患者是否曾接受过局部放疗, 吡咯替尼联合卡培他滨方案均能为HER2阳性乳腺癌脑转移患者带来显著的长期生存获益。

一项单臂、非随机 II 期临床研究评估了放疗联合吡咯替尼和卡培他滨在HER2阳性乳腺癌脑转移患者中的疗效和安全性^[24]。入组的患者接受分次立体定向放疗或全脑放疗, 同时从放疗开始至结束后第7天联合使用吡咯替尼和卡培他滨治疗。在40例患者中, 1年CNS-PFS率达到74.9%, 中位CNS-PFS为18.0个月。最常见的3~4级不良反应为腹泻 (发生率为7.5%), 且大多数患者的神经认知功能保持稳定。这提示, 对于脑转移的HER2阳性乳腺癌患者, 放疗联合TKI治疗可显著延长患者的CNS-PFS, 同时具有良好的安全性。

T-DXd在HER2阳性乳腺癌脑转移患者中也展现了显著疗效。一项针对DESTINY-Breast01、02及03研究中脑转移患者接受T-DXd治疗的效果的meta分析显示, 与对照组治疗方案相比, T-DXd显著延长了患者的CNS-PFS, 其中经治或稳定性脑转移患者的CNS-PFS为12.3个月, 而

对照组为8.7个月，未经治或活动性脑转移患者的CNS-PFS为18.5个月，对照组为4.0个月^[25]。DESTINY-Breast12研究^[26]旨在评估T-DXd在伴或不伴脑转移的HER2阳性晚期乳腺癌患者中的疗效。研究分为脑转移（263例）及非脑转移（241例）两个队列，结果显示，两个队列的12个月OS率分别达90.3%和90.6%。脑转移队列12个月PFS率为61.6%，12个月CNS-PFS率为58.9%，其中在稳定性和活动性脑转移患者中分别为57.8%和60.1%。DESTINY-Breast12的结果表明，T-DXd对全身和颅内病灶的抗肿瘤活性相似，无论患者是否存在脑转移、脑转移病灶是否稳定，T-DXd均可作为HER2阳性晚期乳腺癌患者的一种有效的治疗选择。

HER2阳性晚期乳腺癌研究进展小结：

(1) 目前THP或THPy方案仍为曲妥珠单抗敏感的HER2阳性晚期乳腺癌患者的标准一线治疗方案。T-DXd在晚期一线中显示出不少于标准方案的治疗效果，有望应用于HER2阳性晚期乳腺癌的一线治疗。

(2) 乳腺癌脑转移的治疗应以局部处理为主，对于颅内症状可控的患者，也可在密切随诊下优先采用全身治疗。吡咯替尼联合卡培他滨是目前应用最广泛的全身治疗方案，与局部放疗联合可进一步提高CNS-PFS率。

(3) T-DXd在颅内及全身均显示出优异的抗肿瘤活性，可作为脑转移患者的新型治疗选择。

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

3.1 晚期TNBC治疗策略的转变

既往晚期TNBC的治疗主要为以紫杉类药物为基础的化疗。尽管铂类药物的应用在一定程度上改善了患者的预后，但整体疗效仍欠佳。有数据显示，晚期TNBC一线解救化疗的中位PFS仅为5~7个月^[27]，因此探索新的治疗策略已成为近年来临床研究的热点。

免疫检查点抑制剂是一类通过阻断肿瘤细胞与免疫系统之间的负性调控信号，从而增强抗肿瘤免疫应答的药物，主要包括针对程序性死亡受体-1 (programmed death-1, PD-1) 及程序性死亡受体配体1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 的抑制剂。既往KEYNOTE-355研究^[28]已表明，对于未接受过系统治疗的晚期TNBC患者，在化疗的基础上联合PD-1抑制剂帕博利珠

单抗可改善患者的预后。其中，在PD-L1联合阳性评分 (combined positive score, CPS) ≥ 10 的患者亚组中，更是达到了具有统计学意义的PFS及OS双重获益。目前TNBC的治疗已迈入免疫治疗时代，同时，ADC类药物在晚期TNBC的应用也显著改善了对传统化疗耐药患者的预后。2024年，国产PD-1抑制剂特瑞普利单抗在晚期TNBC治疗领域有多项相关研究结果发表。此外ADC类药物相关研究也再获进展，包括研究数据的更新以及国产抗Trop2 ADC药物的获批上市。

3.2 特瑞普利单抗在一线治疗中的应用

TORCHLIGHT研究^[29]评估了化疗联合特瑞普利单抗或联合安慰剂在晚期TNBC中的疗效差异。研究纳入了531例患者，其中505例 (95.1%) 为接受一线解救治疗。结果显示，在PD-L1阳性 (CPS ≥ 1) 亚组 (300例患者) 中，试验组相比安慰剂组显著延长中位PFS (8.4个月 vs 5.6个月, $P=0.0102$)，疾病进展或死亡风险降低了35%，达到预设疗效界值。在意向治疗 (intent-to-treat, ITT) 人群中，试验组相比安慰剂组也显示出PFS的延长趋势 (中位PFS: 8.4个月 vs 6.9个月, $P=0.0445$)。此外，试验组在OS分析中显示出远期生存延长的趋势，中位OS已超过30个月，且仍在持续获益。基于TORCHLIGHT的研究结果，2024年6月25日，中国国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 正式批准特瑞普利单抗用于CPS ≥ 1 的复发或转移性TNBC的一线治疗。TORCHLIGHT研究为晚期TNBC的免疫治疗添加了中国证据，也拓宽了免疫治疗的适用人群，为更多的患者带来治疗获益。

3.3 化疗最佳给药方式的探索

随着化疗联合免疫治疗在TNBC中的临床作用日益凸显，化疗的最佳给药方式已成为临床关注的热点问题。节拍化疗是一种通过低剂量且高频率给药实现最佳抗肿瘤效果的治疗方式^[30]。与传统化疗相比，节拍化疗不仅能够恢复机体抗肿瘤免疫功能和诱导肿瘤休眠，还具有毒性更低和免疫刺激作用更强的优势。NCC2167研究^[31]评估了不同化疗给药方式联合特瑞普利单抗在HER2阴性晚期乳腺癌中的疗效差异。该研究纳入97例接受不超过1线化疗的HER2阴性晚期乳腺癌患者，其中48例 (49.5%) 为TNBC。使用贝叶斯后验概率随机分组方法，将对象分为5个队

列, 通过初期疗效评估, 将更多患者分配至获益较高的治疗组, 以提高识别最佳治疗方案的可能性。结果显示, 不同治疗队列间疗效存在差异, 其中长春瑞滨+卡培他滨+环磷酰胺三药口服节拍给药联合特瑞普利单抗的治疗方式显示出最佳疗效, 中位PFS为6.6个月, 中位OS达42.6个月。5个治疗队列均显示出较好的耐受性。NCC2167研究提示, 节拍化疗在晚期TNBC中显示出较好的疗效和良好的耐受性, 口服剂型药物具有经济性和低毒性特点, 尤其适合节拍式给药。节拍化疗与免疫治疗联合可进一步提高抗肿瘤效果, 但具体给药方案、剂量和频率仍需后续临床研究进行优化。

3.4 抗Trop2 ADC在化疗耐药人群中的应用

对于传统化疗耐药的晚期TNBC, 以戈沙妥珠单抗为代表的抗Trop2 ADC为患者提供了新的治疗选择。NMPA已于2022年6月10日批准戈沙妥珠单抗用于治疗既往至少接受过2种系统治疗（其中至少1种针对复发阶段）的晚期TNBC患者。该批准主要基于国际多中心的ASCENT研究^[32]以及中国的EVER-132-001^[33]桥接研究结果。ASCENT研究纳入了529例既往接受过至少二线化疗的晚期TNBC患者, 随机分为试验组（接受戈沙妥珠单抗治疗）以及对照组（接受医师制定的传统化疗）。在ITT人群中, 试验组的中位PFS达到了4.8个月, 显著长于对照组的1.7个月。在OS方面, 试验组的中位OS达到了11.8个月, 而对照组为6.9个月, 绝对延长了4.9个月（RR=0.51, 95% CI: 0.42~0.63）。戈沙妥珠单抗相比传统化疗降低了49%的疾病进展或死亡风险, 成为目前唯一在晚期TNBC患者中实现兼具统计学上显著性意义和临床实际意义的可改善OS的治疗药物。事后亚组分析显示, 在Trop2表达水平可评估的患者中, 无论Trop2表达水平如何, 戈沙妥珠单抗较传统化疗均显著延长了患者的中位PFS, 同时显示出改善OS的趋势。

芦康沙妥珠单抗是首个中国原创的抗Trop2 ADC, 其有效载荷为新型拓扑异构酶 I 抑制剂T030, 通过优化的连接子CL2A与抗体偶联而成。OptiTROP-Breast01研究^[34]探索了芦康沙妥珠单抗用于晚期TNBC中的疗效和安全性。该研究共纳入了263例既往接受过至少2种化疗的局部晚期或转移性TNBC患者, 随机分为试验组接受芦康沙妥珠单抗治疗以及对照组接受医师

选择的单药化疗。结果显示, 试验组的中位PFS达到了5.7个月, 对照组为2.3个月（RR=0.31, 95% CI: 0.22~0.45）。在Trop2免疫组织化学评分大于200的患者中, 试验组的获益趋势更为明显。OS的中期分析显示, 对照组的中位OS为9.4个月, 试验组的则尚未达到（RR=0.53, 95% CI: 0.36~0.78）, 表明芦康沙妥珠单抗可将患者的死亡风险降低47%。安全性方面, 芦康沙妥珠单抗治疗相关3级及以上不良事件包括中性粒细胞减少（32.3%）、贫血（27.7%）和白细胞减少（25.4%）, 患者的总体耐受性较好。依据OptiTROP-Breast01的研究结果, 2024年11月27日, NMPA正式批准芦康沙妥珠单抗用于既往至少接受过2种系统治疗（其中至少1种治疗针对晚期阶段）的局部晚期或转移性TNBC。芦康沙妥珠单抗的获批为中国晚期TNBC患者带来全新的治疗选择, 同时也有望改善更多患者的预后。

Dato-DXd是另一款靶向Trop2的ADC药物。国际性多中心的TROPION-PanTumor01^[35]研究纳入了44例TNBC患者, 患者的既往治疗中位线数为3线, 后续接受Dato-DXd治疗的中位PFS达到了4.4个月, 疾病的ORR为31.8%。Dato-DXd在既往多线治疗后的晚期TNBC患者中展现出良好的疗效。随后的TROPION-PanTumor02^[36]研究则验证了Dato-DXd在中国晚期TNBC患者中的疗效及安全性。该研究共纳入79例患者, 既往中位治疗线数为5线, 其中79.7%的患者存在内脏转移, 41.8%存在肝转移, 所有患者均接受Dato-DXd治疗, 直至疾病进展或无法耐受不良事件。在12个月的中位随访时间后, 患者的中位PFS为5.3个月, 中位OS为13.5个月, 在77例可评价疗效的患者中, ORR为33.8%。最常见的不良事件为口腔黏膜炎和恶心, 仅有1例患者发生与药物相关的ILD。TROPION-PanTumor02研究表明, Dato-DXd在既往多线治疗后中国TNBC患者中显示出较满意且具有临床意义的疗效, 且其总体不良反应可控, Dato-DXd可为此类人群带来新的治疗获益。

晚期TNBC研究进展小结:

(1) 化疗仍是晚期TNBC的基础治疗手段。PD-1抑制剂特瑞普利单抗与化疗联合应用于一线或二线解救治疗, 可进一步改善患者的预后。

(2) 当化疗和免疫治疗联合使用时, 节拍式的化疗

给药方式相较于传统方式显示出高疗效及低毒性的特点，但具体给药方案仍需后续临床研究予以优化。

(3) 抗Trop2 ADC改善了传统化疗耐药患者的预后，可作为此类人群新的治疗选择。

4 总结及展望

综上所述，晚期乳腺癌的临床研究对临床实践具有重要的指导作用，同时也不断推动着治疗方法的创新与优化。然而，在晚期乳腺癌的治疗过程中依然面临诸多挑战。不同患者的个体差异、肿瘤的异质性以及治疗耐药的问题，仍然是影响治疗效果的重要因素。在实际临床决策过程中，除了参考临床研究的数据外，还需综合考虑患者的耐受性、经济状况和治疗意愿等个体因素。未来，随着更多新型药物的问世以及相关临床研究的开展，晚期乳腺癌的治疗手段将持续优化，为患者带来更大的生存获益与生活质量的提升。

第一作者：

吴淞（ORCID: 0000-0002-8907-4545），博士研究生在读。

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@csc.org.cn。

作者贡献声明：

吴淞、袁洋：文献检索、文章撰写。江泽飞：文章修改、审核。

[参考文献]

- [1] JOHNSTON S, MARTIN M, DI LEO A, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer [J]. *NPJ Breast Cancer*, 2019, 5: 5.
- [2] 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.
- [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] LU Y S, BIN MOHD MAHIDIN E I, AZIM H, et al. Final results of RIGHT choice: ribociclib plus endocrine therapy versus combination chemotherapy in premenopausal women with clinically aggressive hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(23): 2812-2821.
- [5] ZHANG Q Y, SUN T, YIN Y M, et al. MONARCH plus: abemaciclib plus endocrine therapy in women with HR⁺/HER2⁻ advanced breast cancer: the multinational randomized phase III study [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12: 1758835920963925.
- [6] TURNER N C, IM S A, SAURA C, et al. Inavolisib-based therapy in *PIK3CA*-mutated advanced breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(17): 1584-1596.
- [7] KALINSKY K, BIANCHINI G, HAMILTON E P, et al. Abemaciclib plus fulvestrant vs fulvestrant alone for HR⁺, HER2⁻ advanced breast cancer following progression on a prior CDK4/6 inhibitor plus endocrine therapy: primary outcome of the phase 3 postMONARCH trial [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(17_suppl): LBA1001.
- [8] TURNER N C, OLIVEIRA M, HOWELL S J, et al. Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(22): 2058-2070.
- [9] RUGO H S, OLIVEIRA M, HOWELL S J, et al. Capivasertib and fulvestrant (F) for patients (pts) with aromatase inhibitor (AI)-resistant HR⁺/HER2⁻ advanced breast cancer (ABC): second progression-free survival (PFS2) and time to first subsequent chemotherapy (TFSC) in the CAPItello-291 trial [J]. *ESMO Open*, 2024, 9: 103205.
- [10] 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.
- [11] BARDIA A, HU X C, DENT R, et al. Trastuzumab deruxtecan after endocrine therapy in metastatic breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(22): 2110-2122.
- [12] BARDIA A, JHAVERI K, IM S A, et al. Datopotamab deruxtecan versus chemotherapy in previously treated inoperable/metastatic hormone receptor-positive human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer: primary results from TROPION-Breast01 [J]. *J Clin Oncol*, 2024: JCO2400920.
- [13] JHAVERI K L, NEVEN P, CASALNUOVO M L, et al. Imlunestrant with or without abemaciclib in advanced breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2024.
- [14] SWAIN S M, MILES D, KIM S B, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4): 519-530.
- [15] 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.
- [16] YAN M, BIAN L, HU X C, et al. Pyrotinib plus capecitabine for human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer after trastuzumab and taxanes (PHENIX): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study [J]. *Transl Breast Cancer Res*, 2020, 1: 13.
- [17] XU B H, YAN M, MA F, et al. Pyrotinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (PHOEBE): a multicentre,

- open-label, randomised, controlled, phase 3 trial [J] . *Lancet Oncol*, 2021, 22(3): 351–360.
- [18] CORTÉS J, KIM S B, CHUNG W P, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer [J] . *N Engl J Med*, 2022, 386(12): 1143–1154.
- [19] 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.
- [20] ANDRE F, HAMILTON E P, LOI S, et al. DESTINY-Breast07: dose-expansion interim analysis of T-DXd monotherapy and T-DXd+pertuzumab in patients with previously untreated HER2⁺ mBC [J] . *J Clin Oncol*, 2024, 42(16_suppl): 1009.
- [21] DEBUSK K, IKE C, LINDEGGER N, et al. Real-world outcomes among patients with HER2⁺ metastatic breast cancer with brain metastases [J] . *J Manag Care Spec Pharm*, 2022, 28(6): 657–666.
- [22] YAN M, OUYANG Q C, SUN T, et al. Pyrotinib plus capecitabine for patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastases: 3-year follow-up results from the phase 2 PERMEATE trial [J] . *J Clin Oncol*, 2023, 41(16_suppl): 1048.
- [23] YAN M, OUYANG Q C, SUN T, et al. Pyrotinib plus capecitabine for patients with HER2-positive metastatic breast cancer and brain metastases (PERMEATE trial): overall survival results from a multicenter, single-arm, two-cohort, phase 2 trial [J] . *EclinicalMedicine*, 2024, 76: 102837.
- [24] YANG Z Z, MENG J, MEI X, et al. Brain radiotherapy with pyrotinib and capecitabine in patients with ERBB2-positive advanced breast cancer and brain metastases: a nonrandomized phase 2 trial [J] . *JAMA Oncol*, 2024, 10(3): 335–341.
- [25] HURVITZ S A, MODIS, LI W, et al. 3770 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.
- [26] HARBECK N, CIRUELOS E, JERUSALEM G, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced breast cancer with or without brain metastases: a phase 3b/4 trial [J] . *Nat Med*, 2024, 30(12): 3717–3727.
- [27] ZHANG X J, YEUNG K T. Metastatic triple-negative breast cancer [J] . *Curr Breast Cancer Rep*, 2023, 15(3): 288–297.
- [28] CORTES J, RUGO H S, CESCO D W, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer [J] . *N Engl J Med*, 2022, 387(3): 217–226.
- [29] 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.
- [30] GUARINI C, SANTORO A N, MELACCIO A, et al. Metronomic chemotherapy and breast cancer: a critical evaluation of its role in the new landscape of therapeutics [J] . *Expert Opin Drug Saf*, 2025, 24(1): 9–16.
- [31] MO H N, YU Y P, SUN X Y, et al. Metronomic chemotherapy plus anti-PD-1 in metastatic breast cancer: a Bayesian adaptive randomized phase 2 trial [J] . *Nat Med*, 2024, 30(9): 2528–2539.
- [32] BARDIA A, RUGO H S, TOLANEY S M, et al. Final results from the randomized phase III ASCENT clinical trial in metastatic triple-negative breast cancer and association of outcomes by human epidermal growth factor receptor 2 and trophoblast cell surface antigen 2 expression [J] . *J Clin Oncol*, 2024, 42(15): 1738–1744.
- [33] 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.
- [34] XU B H, YIN Y M, FAN Y, et al. Sacituzumab tirumotecan (SKB264/MK-2870) in patients (pts) with previously treated locally recurrent or metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): results from the phase III OptiTROP-Breast01 study [J] . *J Clin Oncol*, 2024, 42(16_suppl): 104.
- [35] BARDIA A, KROP I E, KOGAWA T, et al. Datopotamab deruxtecan in advanced or metastatic HR⁺/HER2⁻ and triple-negative breast cancer: results from the phase I TROPION-PanTumor01 study [J] . *J Clin Oncol*, 2024, 42(19): 2281–2294.
- [36] WANG T. Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) in Chinese patients with heavily pretreated advanced or metastatic triple-negative breast cancer: results from the phase 1/2 TROPION-PanTumor02 study [C] . *CSCO*, 2024.

(收稿日期: 2024-12-31 修回日期: 2025-01-30)

(责任编辑: 王琳辉)