



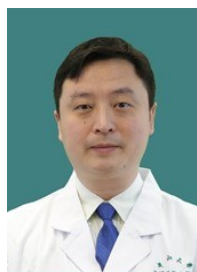
doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.05.001  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.05.001  
China Journal of General Surgery, 2024, 33(5):669-682.

· 述评 ·

## 2023年乳腺癌临床研究进展年终盘点

郑薇, 刘强

(中山大学孙逸仙纪念医院 乳腺肿瘤中心, 广东 广州 510120)



刘强

### 摘要

乳腺癌作为全球发病例数第一的恶性肿瘤,多年来一直是研究的热点。2023年,乳腺癌临床研究在局部治疗和系统治疗方面取得显著进展。在局部治疗方面,如何评估腋窝肿瘤负荷及选择合适的治疗手段是研究焦点。SOUND研究发现前哨淋巴结活检(SLNB)与无腋窝手术对于术前腋窝超声淋巴结阴性早期乳腺癌患者的5年无远处转移生存率相似,在术前超声对腋窝淋巴结筛查结果明确的情况下可避免SLNB。SENOMAC研究提供证据支持低负荷前哨淋巴结患者不进行腋窝淋巴结清扫(ALND)的可能性。OPBC05研究指出新辅助治疗后残留孤立肿瘤细胞(ITCs)的患者中ALND不改善长期生存,暗示豁免ALND的可行性。NSABP B-51研究显示,新辅助化疗(NAC)后腋窝淋巴结阴性(ypN0)患者的局部淋巴结放疗(RNI)并未显著改善主要研究终点。这些研究强调了个体化治疗方案的重要性,为乳腺癌的外科治疗和后续治疗提供重要指导。在系统治疗方面,早期激素受体阳性[HR(+)]乳腺癌治疗主要依赖手术、放疗及术后辅助内分泌治疗,但约30%的中高危患者仍面临复发和转移风险。MoHER2narchE和NATALEE研究证实了CDK4/6抑制剂(CDK4/6i)在早期HR(+)/人表皮生长因子受体2阴性[HER-2(-)]乳腺癌患者中的效果。此外,有关免疫治疗的研究,如KEYNOTE-756和CheckMate 7FL试验,探讨了PD-1单抗联合NAC在提高病理完全缓解(pCR)率和降低高危患者复发风险中的潜力。晚期HR(+)-乳腺癌的标准治疗已从单一内分泌治疗发展为CDK4/6i联合内分泌治疗,但仍存在耐药问题,新型药物如ADC药物、PI3K/Akt/mTOR抑制剂正在被探索以提供更多治疗选项。TROPiCS-02和TROPION-Breast01研究验证了TROP2靶向ADC药物在治疗耐药HR(+)/HER-2(-)晚期乳腺癌患者中的有效性。同时,INAVO 120和Capitello-291研究突显了PI3K/Akt/mTOR信号通路抑制剂在提高治疗效果方面的潜力,尤其是对PIK3CA突变患者。在早期HER-2(+)-乳腺癌治疗方面,PERGain研究表明,基于<sup>18</sup>F-FDG PET/CT和根据pCR调整的降阶梯化疗在早期HER-2(+)-乳腺癌新辅助治疗中有效。APTneo研究发现阿替利珠单抗联合化疗对新辅助治疗的pCR率提升有限,需进一步研究以优化疗效和安全性。在晚期HER-2(+)-乳腺癌方面,PHILA和HER2CLIMB-02研究展示了TKI药物在一线和二线治疗中的有效性。DESTINY-Breast系列研究证明了德曲妥珠单抗(T-DXd)对HER-2(+)-转移性乳腺癌各年龄段患者都有效且展现出良好的安全性。同时其对经治/稳定和未经治/活动性脑转移患者均有显著的疗效。早期三阴性乳腺癌(TNBC)的研究重点在于免疫治疗与化疗的联合应用,KEYNOTE-522研究显示化疗联合帕博利珠单抗的新辅助治疗及其作为后续辅助治疗显著提高了pCR率和无事件生存率,美国食品药品监督管理局和欧洲药物

收稿日期: 2024-01-23; 修订日期: 2024-02-24。

作者简介: 刘强, 中山大学孙逸仙纪念医院主任医师, 主要从事乳腺癌方面的研究。

通信作者: 刘强, Email: victorlq@hotmail.com

管理局已批准其用于高危早期 TNBC 的治疗。然而, IMpassion030 研究表明, 术后辅助免疫治疗可能并非所有早期 TNBC 患者的有效选项。对于晚期 TNBC, KEYLYNK-009 研究结果显示帕博利珠单抗联合 PARP 抑制剂奥拉帕利与帕博利珠单抗加化疗相比, 并未显著改善预后, 但在具有 tBRCA 突变的患者群体中, 该联合疗法显著提高了中位无进展生存期 (PFS), 表明其可作为这一患者群体的晚期一线维持治疗。BEGONIA 研究的结果表明, Dato-DXd 和度伐利尤单抗联合治疗显示出高反应率和较长的 PFS, 可能为晚期 TNBC 患者提供新的治疗选择。综上, 2023 年乳腺癌治疗领域的研究不仅在治疗方法上取得了突破, 也在治疗理念上进行了革新, 为乳腺癌患者带来了新的希望。

### 关键词

乳腺肿瘤; 临床研究; 肿瘤负荷; ErbB 受体; 抗肿瘤联合化疗方案

中图分类号: R737.9

## Year-end review of clinical research progress in breast cancer in 2023

ZHENG Wei, LIU Qiang

(Breast Tumor Center, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

### Abstract

Breast cancer, as the most common malignant tumor globally, has been a hotspot of research for many years. In 2023, significant progress was made in clinical research on breast cancer in both local and systemic treatments. In terms of local treatment, evaluating axillary tumor burden and selecting appropriate treatment methods have been the focus of research. The SOUND study found that sentinel lymph node biopsy (SLNB) and axillary surgery had similar 5-year distant metastasis-free survival rates for patients with early-stage breast cancer who were negative for axillary lymph nodes on preoperative axillary ultrasound, avoiding SLNB when preoperative ultrasound screening results for axillary lymph nodes were clear. The SENOMAC study provided evidence supporting the possibility of not performing axillary lymph node dissection (ALND) for patients with low-burden sentinel lymph nodes. The OPBC05 study indicated that ALND did not improve long-term survival in patients with residual isolated tumor cells (ITCs) after neoadjuvant therapy, suggesting the feasibility of exemption from ALND. The NSABP B-51 study showed that regional lymph node irradiation (RNI) for axillary lymph node-negative patients after neoadjuvant chemotherapy (NAC) did not significantly improve the primary study endpoint. These studies emphasized the importance of personalized treatment regimens, providing important guidance for the surgical and subsequent treatment of breast cancer. In terms of systemic treatment, early-stage hormone receptor-positive [HR(+)] breast cancer treatment mainly relies on surgery, radiotherapy, and postoperative adjuvant endocrine therapy. However, approximately 30% of intermediate- to high-risk patients still face the risk of recurrence and metastasis. The MonarchE and NATALEE studies confirmed the effectiveness of CDK4/6 inhibitors in early-stage HR(+)/human epidermal growth factor receptor 2-negative [HER-2(-)] breast cancer patients. In addition, studies on immunotherapy, such as the KEYNOTE-756 and CheckMate 7FL trials, explored the potential of PD-1 monoclonal antibodies combined with NAC in increasing the rate of pathological complete response (pCR) and reducing the risk of recurrence in high-risk patients. Standard treatment for advanced HR(+) breast cancer has evolved from single-agent endocrine therapy to combined therapy with CDK4/6 inhibitors, but resistance remains an issue. New drugs such as ADC drugs and PI3K/Akt/mTOR inhibitors are being explored to provide more treatment options. The TROPiCS-02 and

TROPION-Breast01 studies validated the efficacy of TROP2-targeted ADC drugs in treating resistant HR(+)/HER-2(-) advanced breast cancer patients. Meanwhile, the INAVO 120 and Capitello-291 studies highlighted the potential of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway inhibitors in improving treatment outcomes, especially for patients with PIK3CA mutations. In the treatment of early HER-2(+) breast cancer, the PHERGain study demonstrated the effectiveness of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT-based de-escalated chemotherapy adjusted according to pCR in neoadjuvant therapy for early HER-2(+) breast cancer. The APTneo study found that the addition of atezolizumab to chemotherapy had limited impact on increasing the pCR rate in neoadjuvant therapy, requiring further research to optimize efficacy and safety. Regarding advanced HER-2(+) breast cancer, the PHILA and HER2CLIMB-02 studies demonstrated the effectiveness of TKI drugs in first-line and second-line treatment. The DESTINY-Breast series of studies proved the efficacy and good safety profile of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients with HER-2(+) metastatic breast cancer across all age groups, with significant efficacy in patients with treated/stable and untreated/active brain metastases. Research on early triple-negative breast cancer (TNBC) focuses on the combination of immunotherapy and chemotherapy. The KEYNOTE-522 study showed that neoadjuvant therapy with chemotherapy plus pembrolizumab significantly increased pCR rates and event-free survival rates, and FDA and EMA have approved its use in the treatment of high-risk early-stage TNBC. However, the IMpassion030 study suggested that postoperative adjuvant immunotherapy may not be an effective option for all early-stage TNBC patients. For advanced TNBC, the KEYLYNK-009 study results showed that the combination of pembrolizumab and PARP inhibitors with chemotherapy did not significantly improve prognosis compared to pembrolizumab plus chemotherapy, but in patients with tBRCA mutations, this combination therapy significantly improved median progression-free survival (PFS), indicating its potential as first-line maintenance therapy for this patient population. The results of the BEGONIA study indicated that the combination therapy of Dato-DXd and durvalumab showed high response rates and longer PFS, potentially providing new treatment options for patients with advanced TNBC. In summary, research in the field of breast cancer treatment in 2023 has not only made breakthroughs in treatment methods but also innovated treatment concepts, bringing new hope to breast cancer patients.

**Key words**

Breast Neoplasms; Clinical Study; Tumor Burden; ErbB Receptors; Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols

**CLC number:** R737.9

乳腺癌作为全球发病例数第一的恶性肿瘤，多年来一直是肿瘤研究的最热点瘤种，研究成果层出不穷，其理论和实践的创新极大地引领了肿瘤界的治疗进展。2023年是乳腺癌领域收获颇丰的一年，重磅研究纷至沓来，在局部治疗策略方面，随着诊断技术的精进、新辅助治疗的应用、术后放疗及辅助疗法的改进，目前的研究重点转向如何更精准地评价腋窝肿瘤负荷及患者复发的风险，从而在不损害治疗效果的前提下，尽可能减少手术范围，并选用更为有效的术后加强治疗策略。在系统治疗方面，目前已经形成了一个较为成熟的治疗体系，涵盖了化疗、靶向治疗、内

分泌治疗及免疫治疗等多种治疗手段，实现了从传统治疗向更加个性化和精准的治疗方案的转变。目前研究的焦点集中在开发更高效的治疗方案上，以期减轻治疗相关的副作用，并进一步提高患者的生存质量。特别是在靶向治疗和免疫治疗等领域，新药物和治疗策略的开发正为患者带来前所未有的希望。本文旨在综述2023年乳腺癌领域的关键研究成果，为读者呈现一份较为详尽的临床研究进展概览，旨在促进学术交流，并为临床实践提供参考，给更多乳腺癌患者带来更佳的治疗效果。

## 1 局部治疗(手术与放疗)

为提高患者生活质量、减少手术并发症,乳腺癌外科手术从最初的乳腺癌经典根治术及扩大根治术逐步演变到如今常用的改良根治术和保乳手术,反映了在保证患者疗效不变的情况下,尽量减少手术创伤的手术降级治疗模式。近年来腋窝淋巴结处理方式的变迁也是精准治疗下降级治疗模式的体现。最初的腋窝淋巴结清扫(axillary lymph node dissection, ALND)可能导致术后并发症,如上肢淋巴水肿、疼痛和活动受限,严重影响患者生活质量<sup>[1]</sup>。前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy, SLNB)的发展使一部分患者避免了ALND,已成为腋窝淋巴结分期的标准方法,SLNB豁免ALND的人群也从腋窝淋巴结阴性(ypN0)扩展到IBCSG 23-01的微转移以及Z0011的宏转移<sup>[2]</sup>。近期还提出了在部分低危患者中进一步豁免SLNB的无手术腋窝处理方式。随着诊断技术、新辅助治疗、术后放疗和辅助治疗水平的提高,如何充分评估腋窝肿瘤负荷及临床复发风险,进一步合理缩小手术范围以及选择有效的术后强化治疗手段,以充分扩大疗效和提高患者生活质量是目前乳腺癌外科治疗的研究热点。

### 1.1 SOUND研究

SOUND研究<sup>[3]</sup>是一项前瞻性、非劣效性、随机对照III期临床试验,旨在探究乳腺癌患者中SLNB与无腋窝手术的差异。当前,SLNB作为腋窝淋巴结分期的标准方法,有助于ypN0患者避免ALND<sup>[4]</sup>,但仍会产生一定创伤。随着乳腺癌影像学的进步,腋窝超声在发现潜在转移淋巴结方面展现出良好的效果<sup>[5]</sup>。SOUND研究致力于通过无创影像学技术评估早期乳腺癌患者的腋窝淋巴结状态,以规避有创的SLNB。

研究表明,在乳腺癌直径不超过2 cm、术前腋窝超声检查淋巴结阴性的患者中,SLNB组和无腋窝手术组的5年无远处转移生存率(distant disease free survival, DDFS)分别为97.7%和98%( $HR=0.84$ ,  $90\% CI=0.45\sim 1.54$ , 非劣效性 $P=0.02$ ),达到非劣效的终点。无病生存(disease free survival, DFS)、总生存(overall survival, OS)、远处复发的累积发生率、腋窝复发的累积发生率等方面两组结果相似。SOUND试验与美国外科肿瘤学会Choosing Wisely Campaign的建议一致<sup>[6]</sup>,尤其

对于年龄 $\geq 70$ 岁的雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性[ER(+)]、人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)阴性[HER-2(-)]患者,建议在辅助治疗计划明确时可以忽略SLNB。研究结果强调在术前超声对腋窝淋巴结筛查结果明确的情况下,可以安全避免SLNB的可能性。然而,由于该研究中包含的年轻患者较少,以及豁免SLNB可能导致失去腋窝淋巴结的病理信息,从而对后续治疗计划产生影响,因此尚需谨慎选择。

### 1.2 SENOMAC研究

SENOMAC研究<sup>[7]</sup>为腋窝淋巴结低负担的乳腺癌患者是否需要ALND问题提供了重要信息。在之前的研究中,NSABP B-32研究<sup>[4]</sup>结果证实前哨淋巴结阴性患者可以避免进行ALND。然而,Z0011研究<sup>[8]</sup>和AMAROS研究<sup>[9]</sup>在一定程度上证实了对于1~2枚前哨淋巴结阳性且接受保乳手术或乳房全切的患者,在后续完成放疗及全身系统治疗的前提下,可以豁免ALND。但Z0011入组例数规模较小,非劣效指标宽泛,部分患者接受了与设计方案相悖的腋窝淋巴结放疗,可能引入偏倚。AMAROS研究在Z0011基础上纳入了乳房全切患者,但其主要终点5年腋窝复发率超过非劣效边界。

SENOMAC研究<sup>[7]</sup>是一项国际多中心、随机非劣效试验,相比之前的研究,具有更大的样本量,其中85%患者有宏转移,36.2%为全切患者,并采用统一放疗方案。研究纳入2 539例cT1~3N0原发性乳腺癌和1~2例前哨淋巴结宏转移患者并分配至进行ALND(标准组)和不进行ALND(干预组)。在第46届圣安东尼奥乳腺癌研讨会(San Antonio Breast Cancer Symposium, SABCS)中,研究报告了无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)这一关键终点。结果显示,中位随访时间为37.1个月。总共有104例复发,标准组为54例(4.5%),干预组为50例(3.7%),组间RFS无显著差异( $HR=0.89$ ,  $95\% CI=0.65\sim 1.20$ )。SENOMAC研究结果为前哨淋巴结低负荷的乳腺癌患者提供了不进行ALND的选择。

### 1.3 OPBC05研究

乳腺癌新辅助治疗可实现腋窝降期,使患者具有豁免ALND的可能。据当前研究,初诊临床淋巴结阴性(cN0)的乳腺癌患者在新辅助治疗后进行SLNB,如果结果为阴性,则可免除ALND<sup>[10]</sup>。对

于新辅助治疗后SLN宏转移、微转移或孤立肿瘤细胞(isolated tumor cells, ITCs), Alliance11102和TAXIS两项研究正在探究放疗能否替代ALND。对于初诊时淋巴结阳性的患者,在全身系统治疗和精准放疗普及的前提下,新辅助治疗后ITCs残留能否免除ALND仍存争议。

OPBC05研究<sup>[11]</sup>为回顾性研究,纳入了412例cT1~4N0~3患者,首先接受新辅助治疗,然后进行SLNB或靶向腋窝清扫(targeted axillary dissection, TAD)进行腋窝分期且发现残留ITCs。在ALND组中,29.5%(43/146)发现额外阳性淋巴结,主要为ITCs(15.8%)。研究结果表明,接受ALND治疗的患者与未接受ALND治疗的患者在腋窝复发率、局部区域复发(locregional recurrence, LRR)以及任意侵袭性复发的发生率上差异无统计学意义。因此该研究证实,新辅助治疗后残留ITCs的患者肿瘤负荷较低,未观察到ALND治疗改善长期生存获益。因此,对于新辅助治疗后有ITCs的患者,豁免ALND可能具有一定可行性。

#### 1.4 NSABP B-51研究

新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NAC)在乳腺癌治疗中对疾病的病理状态和分期有改善作用,而NAC后的ypN0被确认为乳腺癌患者独立的预后指标<sup>[12]</sup>。术后放疗同样是乳腺癌治疗的重要部分,有助于降低LRR率并提高OS率<sup>[13]</sup>,但可能引起不良反应,如放射性皮炎和心脏损伤等<sup>[14]</sup>。目前对于NAC后达到ypN0的患者是否需要局部淋巴结放疗(regional nodal irradiation, RNI)存在争议。

NSABP B-51/RT0G 1304是一项III期试验<sup>[15]</sup>,纳入了1556例cT1~3N1M0乳腺癌患者,通过NAC后被证实为ypN0。患者被随机分配到无辅助RNI组[乳房切除术后观察或保留乳房手术(breast conserving surgery, BCS)后行全乳房照射(whole breast irradiation, WBI)]与RNI组(乳房切除术后进行胸壁照射+RNI或BCS后进行WBI+RNI)。主要研究终点是无浸润性乳腺癌复发间隔(invasive breast cancer recurrence-free interval, IBC-RFI),次要终点包括无局部复发间隔(locregional recurrence-free interval, LRRFI)、无远处复发间隔(distant recurrence-free interval, DRFI)、DFS和OS。结果显示RNI组并不能显著改善IBC-RFI( $HR=0.88, P=0.51$ )、LRRFI、DRFI、DFS和OS。因此,NAC后达到

ypN0的患者或许可以考虑免除RNI。

## 2 激素受体(hormone receptor, HR)阳性[HR(+)]乳腺癌研究新进展

### 2.1 早期HR(+)乳腺癌的进展

HR(+)乳腺癌是最常见的乳腺癌亚型,约占乳腺癌总数的70%<sup>[16]</sup>。目前,早期HR(+)乳腺癌的治疗主要采用手术、放疗等局部治疗方法,并结合术后辅助内分泌系统治疗。然而,大约30%的中高危HR(+)/HER-2(-)乳腺癌患者会经历复发和转移,其术后5年内复发风险是非高危患者的3倍<sup>[17]</sup>。因此,针对这部分患者,亟需开发新的治疗方案,以降低复发风险、延长生存时间,并提高生活质量。

#### 2.1.1 CDK4/6抑制剂(CDK4/6i)在早期HR(+)乳腺癌中的应用(MonarchE研究与NATALEE研究)

CDK4/6i已成为HR(+)/HER-2(-)晚期乳腺癌的一线标准治疗药物<sup>[18]</sup>,其疗效在早期HR(+)/HER-2(-)乳腺癌患者的辅助治疗中进行了不少探索。MonarchE研究<sup>[19]</sup>比较了在HR(+)/HER-2(-)高复发风险早期乳腺癌患者中,来曲唑或阿那曲唑联合或不联合CDK4/6i阿贝西利的术后辅助治疗效果及安全性。高复发风险定义为腋窝淋巴结 $\geq 4$ 枚或1~3枚且具有原发肿瘤 $\geq 5$ cm;肿瘤组织学分级3级;Ki-67 $\geq 20\%$ 等高风险特征。研究主要终点为无浸润性疾病生存(invasive disease-free survival, iDFS)。关键次要研究终点包括高Ki-67( $\geq 20\%$ )人群的iDFS、无远处复发生存期(distant recurrence free survival, DRFS)、OS及安全性等。2023年欧洲肿瘤医学学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)大会公布了MonarchE研究5年生存分析数据,显示阿贝西利联合内分泌治疗显著提高了5年iDFS率,显著降低了iDFS事件风险(83.6% vs. 76.6%,  $HR=0.680, 95\% CI=0.599\sim 0.772$ )和DRFS事件风险( $HR=0.675, 95\% CI=0.588\sim 0.774$ ),且治疗后出现的不良事件(treatment emergency adverse event, TEAE)发生率相似。MonarchE研究<sup>[19]</sup>首次证实CDK4/6i可显著降低HR(+)/HER-2(-)高危早期乳腺癌患者的疾病复发或转移风险。而NATALEE研究<sup>[20]</sup>同样探究了CDK4/6i在HR(+)/HER-2(-)早期乳腺癌术后辅助强化治疗的疗效。与MonarchE研究不同,

NATALEE 纳入标准拓展到了IIA期患者，即纳入了淋巴结阴性且伴有一些临床高危因素的患者。并降低了试验药物剂量和延长了疗程以降低不良反应以提升患者的依从性。研究的主要终点是iDFS；次要终点包括RFS、DDFS、OS、安全性和耐受性等。2023 SABCS公布其研究结果：在中位随访33.3个月后，研究结果显示瑞波西利联合内分泌治疗相较于单独内分泌治疗，显著提高了iDFS率(90.7% vs. 87.6%， $HR=0.749$ ，95%  $CI=0.628\sim 0.892$ ， $P=0.0006$ )，且在亚组中一致获益。MonarchE研究和NATALEE研究共同证实CDK4/6i阿贝西利和瑞波西利对HR(+) /HER-2(-)早期中高危乳腺癌患者(包括淋巴结阴性疾病患者)可能具有显著降低其疾病复发及转移风险、延长生存时间及改善患者治疗后生活质量的作用。

**2.1.2 免疫治疗在早期HR(+)乳腺癌中的应用** 之前的研究发现，luminal B型<sup>[21]</sup>、组织学分级3级<sup>[22]</sup>和基因检测风险高的乳腺癌患者对NAC具有更高的病理学完全缓解(pathological complete response, pCR)率。如今免疫治疗已成为三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)新辅助治疗的标准选择之一，而在面对ER(+) /HER-2(-)早期乳腺癌的新辅助治疗时，是否可加用免疫治疗以提高其pCR率，并减少高危患者的复发风险和延长生存期，目前还不清楚。KEYNOTE-756是一项III期随机双盲试验<sup>[23]</sup>，旨在评估帕博利珠单抗联合NAC及后续辅助内分泌治疗对高危ER(+) /HER-2(-)早期乳腺癌患者的效果和安全性。研究纳入1278例T1c~2cN1~2或T3~4cN0~2；ER(+) /HER-2(-)、乳腺浸润性导管癌3级患者，分为帕博利珠单抗+NAC组和安慰剂+NAC组。该研究两个主要终点是pCR率(ypT0/Tis, ypN0)和无事件生存(event-free survival, EFS)期。次要终点包括OS、pCR(ypT0 ypN0或ypT0/Tis)率及安全性。2023 SABCS报告显示，在中位随访33.2个月后，帕博利珠单抗组pCR率显著提高(24.3% vs. 15.6%)，且具有统计学意义( $P=0.00005$ )。2023年ESMO大会上对PD-L1状态亚组分析未见差异，而在2023年SABCS上公布的亚组分析数据中PD-L1表达联合阳性分数(combined positive score, CPS)≥10的患者pCR率超过40%(42.3% vs. 29.0%)，CPS≥20的患者超过50%(53.6% vs. 36.4%)<sup>[23]</sup>。CheckMate 7FL<sup>[24]</sup>是一项III期多中心双盲试验，评估

纳武利尤单抗(nivolumab, NIVO)联合NAC及辅助内分泌治疗对高危HR(+) /HER-2(-)原发性乳腺癌患者的效果和安全性。研究纳入510例T1c~2N1~2期或T3~4N0~2期，分级为2级(ER1%~10%)或3级(ER≥1%)乳腺癌患者，分为辅助化疗+纳武利尤单抗组和NAC+安慰剂组。主要研究终点为改良意向治疗(modified intent-to treat, mITT)的pCR(ypT0/Tis, ypN0)率；次要终点包括PD-L1阳性(SP142≥1%)患者的pCR率、残余肿瘤负荷(residual cancer burden, RCB)0~1级率及安全性等；探索性终点为EFS。2023年ESMO大会报告显示，分为辅助化疗+纳武利尤单抗组pCR率显著高于NAC+安慰剂组(24.5% vs. 13.8%， $OR=2.05$ ， $P=0.0021$ )，PD-L1阳性患者接受免疫治疗pCR率明显提高(44.3% vs. 20.2%)。在2023 SABCS口头报告中提供了CheckMate 7FL研究探索性分析的结果，亚组分析显示，PD-L1表达升高与纳武利尤单抗治疗效果正相关。高PD-L1 CPS患者获益更多<sup>[24]</sup>。这两项研究都评估了PD-1单抗联合NAC是否可提高ER(+) /HER-2(-)早期乳腺癌的疗效，然而，两项研究在入组标准、PD-L1检测及阳性界值、研究终点等方面存在一定差异。KEYNOTE-756研究的所有患者均分级为3级，而CheckMate 7FL研究增加了一组分级为2级且ER1%~10%的患者。PD-L1阳性的判定标准也不同，分别采用SP142≥1%和CPS≥1。KEYNOTE-756在2023 ESCO大会上未显示差异，后续将CPS≥10作为PD-L1阳性界值，在亚组分析中得到与CheckMate 7FL结果相似即PD-L1表达升高与免疫治疗效果呈正相关。KEYnote756两个主要终点是pCR率和EFS期。而CheckMate 7FL研究主要针对pCR率。虽然KEYNOTE-756的EFS相关数据尚未报告，若能证明生存获益，对高危PD-L1 CPS较高的ER(+) /HER-2(-)乳腺癌患者，新辅助免疫+化疗方案可能也是一种合适的选择。

## 2.2 晚期HR(+)乳腺癌的进展

晚期HR(+)乳腺癌患者的标准治疗方式已从内分泌单药治疗发展为CDK4/6i联合内分泌治疗<sup>[25]</sup>，显著提升了患者的生存时间和生活质量。但在耐药后仍然存在疾病进展的问题，目前一系列新型药物，包括抗体药物偶联物(antibody-drug conjugates, ADC)、PI3K/Akt抑制剂以及mTOR抑制剂等已被探索其在HR(+)晚期乳腺癌患者后线

治疗选择中的潜在应用。

**2.2.1 CDK4/6i的应用(SONIA研究、PALMIRA研究及Maintain研究)** CDK4/6i通过阻断肿瘤细胞G1期到S期的过渡,发挥出抗肿瘤效果<sup>[26]</sup>。多项研究(如PALOMA-3、MONARCH2、DAWNA-1、MONALEESA-3等)证实了内分泌治疗(endocrine therapy, ET)与CDK4/6i联合应用对HR(+)晚期乳腺癌患者具有显著延缓耐药和更长的无进展生存期(progression-free survival, PFS)等益处。国际和国内的各大乳腺癌指南均推荐ET与CDK4/6i联合作为HR(+)/HER-2(-)晚期乳腺癌患者的一线治疗<sup>[25]</sup>。然而,ET与CDK4/6i治疗后存在耐药等问题,因此在何时选择使用CDK4/6i以实现最佳效益以及疾病进展后继续使用CDK4/6i进行跨线治疗等问题,仍有待进一步研究。SONIA研究<sup>[27]</sup>旨在评估在ET中加入CDK4/6i治疗HR(+)/HER-2(-)晚期乳腺癌患者的最佳时机。1 050例转移性乳腺癌患者被随机分配至CDK4/6i一线治疗组(524例)和CDK4/6i二线治疗组(526例)。研究主要终点为:二线治疗后的无进展生存期(PFS2)和OS期。2023年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)大会报告了SONIA研究的结果显示,在中位随访37.3个月后,一线治疗组和无进展生存期(PFS2)和OS方面无显著差异(中位PFS:31.0个月 vs. 26.8个月,  $HR=0.87$ ,  $95\% CI=0.74\sim 1.03$ ,  $P=0.1$ ; OS:45.9个月 vs. 53.7个月,  $HR=0.98$ ,  $95\% CI=0.80\sim 1.20$ ,  $P=0.83$ )。但一线治疗组的 $\geq 3$ 级不良事件较多(42% vs. 22%)。研究显示一线治疗应用CDK4/6i未能显著提高OS率、改善生活质量或延长PFS。且一线治疗CDK4/6i延长了用药时间16.5个月,增加了不良事件和用药成本,因此研究者建议ET仍是HR(+)/HER-2(-)晚期乳腺癌患者的一线治疗首选。但值得注意的是,该研究设计方面与临床实践存在一定程度不同,临床实践中对于CDK4/6i一线治疗后进展的患者,一般不会使用氟维司群单药治疗。因此该研究对于临床实践的指导意义仍存在争议<sup>[27]</sup>。MAINTAIN和PALMIRA研究<sup>[28-29]</sup>均为针对CDK4/6i联合ET跨线治疗的研究。MAINTAIN研究评估氟维司群/依西美坦联合或不联合瑞波西利在既往接受CDK4/6i(87% 哌柏西利)联合内分泌治疗进展HR(+)/HER-2(-)晚期乳腺癌中的疗效和安全性。结果显示,联合治疗相较对照组显著改善中位PFS

(5.29个月 vs. 2.76个月,  $HR=0.57$ ,  $95\% CI=0.39\sim 0.95$ ,  $P=0.006$ )。而在PALMIRA研究中,CDK4/6i联合ET治疗进展后再次使用CDK4/6i+另一种ET,中位PFS结果无显著差异(4.9个月 vs. 3.6个月)<sup>[29]</sup>。因此,目前关于CDK4/6i跨线治疗在CDKi经治人群证据尚不充分,临床获益存在争议。

**2.2.2 ADC(TROPiCS-02研究和TROPION-Breast01研究)** ADC是一类近年来出现的高效生物制剂,由抗体、连接子和细胞毒性药物组成,通过抗体精准传递细胞毒性药物至肿瘤细胞,以实现靶向抗肿瘤效果<sup>[30]</sup>。Trop-2是一种I型跨膜糖蛋白,参与肿瘤细胞中的 $Ca^{2+}$ 信号传导,在多种肿瘤组织中高表达,成为癌症治疗的新型潜在分子靶点<sup>[31]</sup>。目前,多个与Trop-2相关的ADC药物在实体瘤治疗中表现出良好疗效。最新研究TROPiCS-02<sup>[32]</sup>和TROPION-Breast01<sup>[33]</sup>对两种针对Trop-2的不同ADC药物[戈沙妥珠单抗(sacituzumab govitecan, SG)和德达博妥单抗(datopotamab deruxtecan, Dato-DXd)]在治疗HR(+)晚期乳腺癌方面的疗效和安全性进行了深入探讨。TROPiCS-02是一项III期临床试验<sup>[32]</sup>,旨在评估戈沙妥珠单抗相较于医生选择的治疗(treatment of physician's choice, TPC),在既往接受过内分泌治疗、CDK4/6i以及2~4线化疗的HR(+)/HER-2(-)晚期乳腺癌患者中的疗效和安全性。患者随机分配至戈沙妥珠单抗治疗组和TPC组。研究的主要终点是PFS,次要终点包括OS、客观缓解率(objective response rate, ORR)和患者报告结局。2023年8月23日,《柳叶刀》在线发表了TROPiCS-02的最终分析结果,结果显示对于HR(+)/HER-2(-)化疗、内分泌治疗、CDK4/6i耐药的乳腺癌患者,在中位随访12.5个月后,戈沙妥珠单抗相较于化疗在PFS上有显著获益(5.5个月 vs. 4.0个月;  $HR=0.665$ ,  $P=0.0003$ ),OS期延长3.2个月。死亡风险降低21%( $HR=0.79$ ,  $95\% CI=0.65\sim 0.96$ ,  $P=0.020$ )<sup>[32]</sup>。2023年第46届SABCS公布了其年龄亚组分析结果,结果显示无论年龄如何,戈沙妥珠单抗组都表现出比TPC组更长的中位PFS和OS,且安全性总体相似。然而,在年龄较大的患者中,TEAE导致治疗中断更为常见。但总体安全性可控<sup>[34]</sup>。TROPION-Breast01是TROP2 ADC德达博妥单抗在乳腺癌领域的首项III期临床研究<sup>[33]</sup>,旨在评估德达博妥单抗,与研究者选择的化疗方案(investigator's choice of

chemotherapy, ICC) 相比, 在内分泌治疗 (ET) 后疾病进展或不适合 ET 且既往接受过 1~2 线全身化疗 (chemotherapy, CT) 的 HR (+) /HER-2 (-) 晚期无法手术或远处转移的乳腺癌患者中的疗效与安全性。患者被随机分配至德达博妥单抗组或 ICC 组。在中位随访 10.8 个月后, 结果显示德达博妥单抗相较于 ICC 在 PFS 上有显著改善 (6.9 个月 vs. 4.9 个月,  $HR=0.63$ ,  $P<0.0001$ ), 且  $\geq 3$  级治疗相关不良事件的发生率较低。TROPiCS-02 和 TROPION-Breast01 两项研究的结果均证实了 TROP2 靶向 ADC 药物在 CDK4/6i 经治 HR (+) /HER-2 (-) 晚期乳腺癌患者中的重要价值, 为这一患者群体提供了更多后线治疗选择。

**2.2.3 PI3K/Akt 抑制剂 (INAVO 120 与 Capitelto-291 研究)** PI3K/Akt/mTOR (PAM) 信号通路在乳腺癌发展中扮演关键角色, PIK3CA 突变会导致肿瘤不受控制生长、疾病进展<sup>[35]</sup>和对内分泌治疗的抵抗<sup>[36]</sup>。大约 40% 的 HR (+) /HER-2 (-) 晚期乳腺癌患者具有 PIK3CA 突变<sup>[37]</sup>, 常规内分泌治疗对于这部分患者效果不佳。目前, PAM 信号通路抑制剂分为三大类, 包括 PI3K 抑制剂 (如 alpelisib、taselisib、inavolisib)、Akt 抑制剂 (capivasertib、ipatasertib) 和 mTOR 抑制剂 (如依维莫司)。INAVO 120 研究<sup>[38]</sup>和 Capitelto-291 研究<sup>[39]</sup>就是两个关于 PAM 信号通路抑制剂对 HR (+) /HER-2 (-) 晚期乳腺癌患者疗效和安全性的研究。Inavo120 研究<sup>[38]</sup>旨在评估 PI3K 抑制剂 inavolisib 联合哌柏西利和氟维司群在 PIK3CA 突变的 HR (+) /HER-2 (-) 乳腺癌患者中的疗效和安全性。主要终点是 PFS, 次要终点包括 OS、ORR 和临床获益率 (clinical benefit rate, CBR) 等。中位随访 21.3 个月后, 结果显示, inavolisib 联合治疗显著延长了中位 PFS (15.0 个月 vs. 7.3 个月;  $HR=0.43$ ,  $P<0.0001$ ), 降低了 57% 的疾病进展或死亡风险, 且安全性可靠。Capitelto-291 研究<sup>[40]</sup>旨在评估 Akt 抑制剂 capivasertib+ 氟维司群用于芳香化酶抑制剂 (aromatase inhibitors, AI) 耐药的 HR (+) /HER-2 (-) 晚期乳腺癌患者的疗效与安全性。主要终点为总体人群和伴有 Akt 通路异常患者的 PFS。结果显示, 加用 capivasertib 显著改善了中位 PFS, 无论是在总体人群 (7.2 个月 vs. 3.6 个月,  $HR=0.60$ ,  $95\% CI=0.51\sim 0.71$ ,  $P<0.001$ ) 和伴有 Akt 通路异常患者 (7.3 个月 vs. 3.1 个月,  $HR=0.50$ ,  $95\% CI=0.38\sim 0.65$ ,  $P<0.001$ ), 均降低了疾

病进展或死亡风险。2023 ESMO 大会上更新了临床相关亚组探索性 PFS 分析结果, capivasertib 联合氟维司群在不同临床亚组均表现出显著的 PFS 获益趋势。INAVO 120 研究和 Capitelto-291 研究结果为 PAM 通路抑制剂在 PIK3CA 突变的晚期 HR (+) /HER-2 (-) 乳腺癌患者中的精准靶向治疗提供了有力的支持, 有望推动基于基因检测的乳腺癌治疗进入精准新时代。

### 3 HER-2(+)乳腺癌研究新进展

#### 3.1 HER-2(+)早期乳腺癌研究新进展

**3.1.1 PHERGain 研究** 对于 I 期 HER-2 (+) 乳腺癌患者, 一般采用先手术, 然后进行紫杉醇和曲妥珠单抗治疗。对于 II 期或 III 期 HER-2 (+) 乳腺癌患者, 术前新辅助治疗优先使用曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗双靶治疗 (曲帕治疗) 联合紫杉类化疗, 如 TCbHP 和 AC-THP 方案<sup>[41]</sup>。术后辅助治疗需根据新辅助治疗靶向药物使用情况和 pCR 来决定<sup>[42]</sup>。然而, 化疗引起的急性和迟发性毒性反应仍是传统治疗方案的主要问题。因此, 在靶向治疗越来越有效的当下, 如何降阶梯治疗成为 HER-2 (+) 早期乳腺癌关注的焦点, 其旨在减少化疗的使用, 减轻患者负担, 避免额外副作用, 提高生活质量。PHERGain 研究<sup>[43]</sup>是一项 II 期随机临床试验, 其基于 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 对新辅助曲帕治疗的早期代谢和病理反应进行评估, 进而判断在 HER-2 (+) 早期乳腺癌患者中采用反应适应性策略的降阶梯化疗的可能性。研究中, HER-2 (+) I~IIIA 期 EBC 患者被分为 A 组: TCbHP 治疗组 ( $n=63$ ) 和 B 组: PH (ETx) 治疗组 ( $n=285$ )。所有患者在新辅助治疗前和治疗 2 个周期后 (6 周) 进行 PET 扫描。术后根据 pCR 情况选择辅助治疗方案。A 组患者术前行 TCHP 6 个周期, 术后行 PH (ETx) 治疗。B 组患者若对第 2 次 PET 扫描有反应或术后达 pCR 则继续 PH (ETx) 治疗, 否则换用 TCHP 治疗。结果显示, B 组中 79.6% 的患者获得 PET 应答, 其中 37.9% 达到 pCR。2023 年 ASCO 大会报告了第 2 阶段的研究终点, 在 B 组中, 接受手术患者的 3 年 iDFS 为 95.4% ( $95\% CI=92.8\sim 98.0\%$ ); 而未接受化疗患者 ( $n=86$ ) 的 3 年 iDFS 率达 98.8% ( $95\% CI=96.3\sim 100.0\%$ )。安全性方面, A 组 3 级以上的 TEAE 和严重不良事件发生率均高于 B 组



( $\geq 3$ 级 TEAE: 61.8% vs. 32.9%,  $P < 0.001$ ; 严重不良事件发生率: 27.9% vs. 13.8%,  $P = 0.01$ )<sup>[43]</sup>。总体而言,在HER-2 (+) 早期乳腺癌中基于PET/CT指导和根据pCR调整的降阶梯治疗策略可在保证患者iDFS的同时,显著减少治疗相关不良事件。曲帕治疗与化疗联合曲帕治疗相比表现相当,且安全性更高,提示HER-2 (+) 早期乳腺癌患者中约1/3可安全地采用化疗降阶梯策略,有效降低毒性。

**3.1.2 APTneo 研究** 曲帕治疗联合化疗新辅助治疗已成为治疗高危HER-2 (+) 乳腺癌的标准方案<sup>[42]</sup>。目前,免疫治疗的受益人群已经不再局限于TNBC。多项研究<sup>[23-24]</sup>表明,联合免疫治疗在HR (+) /HER-2 (-) 乳腺癌新辅助治疗中同样能显著提高pCR率,但联合免疫治疗在HER-2 (+) 乳腺癌新辅助治疗的疗效尚缺乏报道。APTneo研究<sup>[44]</sup>是一项III期临床试验,旨在探索阿替利珠单抗加入新辅助治疗HER-2 (+) 乳腺癌的疗效。研究纳入了661例HER-2 (+) 早期高危/局部进展期乳腺癌患者,分为A组:曲帕治疗加紫杉醇和卡铂6个周期新辅助治疗,术后曲帕治疗 ( $n=223$ ) 满1年;以及B组 ( $n=438$ ), B组进一步分为B1组:蒽环类药物+环磷酰胺3个周期序贯紫杉醇和卡铂3个周期的化疗,全程加以阿替利珠单抗新辅助治疗,术后曲帕治疗+阿替利珠单抗辅助治疗满1年;和B2组 ( $n=220$ ) 为A组新辅助方案+全程阿替利珠单抗治疗,术后曲帕治疗加阿替利珠单抗辅助治疗满1年。该研究的主要终点是EFS,次要终点包括pCR、药物安全性和耐受性等。研究结果显示, B组的pCR率略高于A组,但差异不显著 (57.8% vs. 52.0%,  $HR=1.33$ , 95%  $CI=0.95\sim 1.86$ ,  $P=0.091$ ); B1组和B2组pCR率同样无显著性差异 (61.9% vs. 53.6%,  $HR=1.402$ , 95%  $CI=0.95\sim 2.07$ ,  $P=0.089$ )。而B1组相较于A组则显著提高了pCR率 (61.9% vs. 52.0%,  $HR=1.58$ , 95%  $CI=1.07\sim 2.33$ ,  $P=0.022$ )。在安全性方面, B组的严重不良事件发生率显著高于A组 (14.1% vs. 6.8%,  $P=0.0064$ ), 而B1组高于B2组 (16.7% vs. 11.6%)<sup>[44]</sup>。研究指出,阿替利珠单抗联合HPCT并未显著增加pCR率,但在阿替利珠单抗+AC后再进行HPCT可能提高pCR率,但同时也增加了不良事件的发生率。这可能与蒽环类药物的抗肿瘤作用、药物相互作用有关以及蒽环类药物的毒副作用有关,需要进

一步深入研究EFS和OS的结果以明确联合免疫治疗在HER-2 (+) 乳腺癌新辅助治疗的疗效。

## 3.2 HER-2(+)晚期乳腺癌研究新进展

**3.2.1 TKI在HER-2(+)晚期乳腺癌治疗中的新进展 (PHILA研究和HER2CLIMB-02研究)** 当前一线HER-2 (+) 晚期乳腺癌治疗已进入双靶时代,包括曲帕治疗和大小分子联合双靶 (曲妥珠单抗联合吡咯替尼)。在二线治疗中,可选择T-DM1、T-DXd以及吡咯替尼联合卡培他滨等<sup>[42]</sup>。个体化选择或组合这些方案是当前研究的重点。酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 是一类抑制EGFR和HER-2酪氨酸激酶活性的小分子化合物,对HER-2 (+) 乳腺癌脑转移有效。PHILA研究<sup>[45]</sup>和HER2CLIMB-02研究<sup>[46]</sup>分别证明了TKI药物在一线和二线治疗中的疗效和安全性。PHILA研究旨在比较吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛与曲妥珠单抗和多西他赛单药治疗HER-2 (+) 转移性乳腺癌的一线治疗的疗效和安全性。由研究者评估的PFS为主要研究终点。研究结果显示,在总人群中吡咯替尼组的中位PFS显著长于对照组 (24.3个月 vs. 10.4个月,  $HR=0.41$ , 95%  $CI=0.32\sim 0.53$ ,  $P < 0.0001$ ), 降低疾病进展和死亡风险59%。且无论是否曲妥珠单抗经治,吡咯替尼组均显著提升PFS。整体安全性良好。PHILA研究结果于2023年10月31日发表于《英国医学杂志》(BMJ),是首个在BMJ发表的中国乳腺癌药物研究,支持将这一双重抗HER-2疗法作为HER-2 (+) 晚期乳腺癌的新型一线治疗选择。HER2CLIMB-02研究旨在评估图卡替尼与T-DM1联合治疗对既往接受过曲妥珠单抗和紫杉类药物治疗的HER-2 (+) 局部晚期或转移性乳腺癌 (LA/MBC) 患者的疗效和安全性。研究主要终点为PFS,次要终点包括总人群OS和ORR以及基线脑转移患者亚组PFS和OS。结果显示图卡替尼组中位PFS较对照组显著改善 (9.5个月 vs. 7.4个月,  $HR=0.759$ , 95%  $CI=0.607\sim 0.950$ ,  $P=0.0163$ )。亚组分析中包括基线脑转移患者,均与总人群风险比一致。在安全性方面,尽管图卡替尼组因TEAE停药更为常见,但未发现由联合治疗引起的新安全问题。该研究证实了图卡替尼联合T-DM1二线治疗HER-2 (+) 局部晚期或转移性乳腺癌的疗效和安全性。

## 3.2.2 ADC在HER-2(+)晚期乳腺癌治疗中的新进展

展(DB-01、DB-02、DB-03研究汇总) 德曲妥珠单抗(T-DXd)是一种ADC,在DESTINY-Breast(DB)研究中显示出在乳腺癌治疗中取得的显著效果,DB-01、02、03研究将德曲妥珠单抗从后线推进到标准的三线再到二线治疗。2023年ASCO和ESMO大会报道了DB-01、02、03研究的综合分析结果。德曲妥珠单抗治疗HER-2(+)转移性乳腺癌患者,不论其年龄<65岁还是≥65岁,都呈现出相似PFS、OS和ORR。均可以从德曲妥珠单抗治疗中获益,总体而言,德曲妥珠单抗表现出良好的安全性,尽管≥65岁患者≥3级TEAE更常见,但通过有效的管理得以改善<sup>[47]</sup>。在对DB01、02、03研究中的脑转移患者进行的探索性分析中,德曲妥珠单抗对于经治/稳定和未经治/活动性脑转移患者的颅内客观缓解率(intracranial objective response rate, IC-ORR)(45.2% vs. 45.5%)、中位颅内缓解持续时间(IC-DoR)(12.3个月 vs. 17.5个月)、中位中枢神经系统PFS(12.3个月 vs. 18.5个月)均有显著提升<sup>[48]</sup>。这一研究结果挑战了大分子药物对脑转移疗效不佳的传统观念,显示德曲妥珠单抗治疗在不同年龄HER-2(+)晚期乳腺癌患者中可能都是安全且有效的。且是HER-2(+)晚期乳腺癌患者脑转移的有效治疗选择,具有可控的安全性。

## 4 TNBC研究新进展

### 4.1 早期TNBC研究新进展

TNBC相较于其他乳腺癌类型,具有PD-L1高表达和肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)丰富等特点<sup>[49]</sup>。理论上,这使得其对免疫治疗表现出较好的反应性。然而,免疫抑制剂单药治疗效果并不理想。IMpassion031研究验证了在早期TNBC新辅助治疗中,免疫治疗与化疗联合应用的疗效<sup>[50]</sup>。IMpassion130研究<sup>[51]</sup>和KEYNOTE-355研究<sup>[52]</sup>则证实了在晚期TNBC辅助治疗中,免疫治疗与化疗联合使用的可行性。而免疫治疗联合化疗在早期TNBC患者的辅助治疗中,其疗效和安全性尚存在争议。关于何时引入免疫治疗以达到最佳效益仍是一个待解决的问题。

**4.1.1 KEYNOTE-522研究** KEYNOTE-522研究<sup>[53]</sup>比较了早期TNBC患者采用化疗(PCb-AC)联合或不联合帕博利珠单抗(pembro)的新辅助治疗效

果,以及帕博利珠单抗与安慰剂对比作为后续辅助治疗的效果。主要终点为pCR和EFS。第1次中期分析显示,帕博利珠单抗联合化疗显著提高pCR,比对照组高出13.6%( $P<0.001$ )。第4次中期分析表明,继续使用帕博利珠单抗作为辅助治疗显著改善了EFS( $HR=0.63$ ,  $P<0.001$ )。2023年SABCS大会上公布的5年随访结果表明,帕博利珠单抗治疗组的EFS率明显高于对照组(81.3% vs. 72.3%,  $HR=0.63$ , 95%  $CI=0.49\sim 0.81$ ),无论PD-L1评分、淋巴结状态或疾病分期如何,各亚组均获益一致。该研究提示,对于早期TNBC患者,术前及术后使用帕博利珠单抗的免疫治疗可提高疗效。美国食品药品监督管理局和欧洲药物管理局已批准帕博利珠单抗联合化疗用于高危早期TNBC的新辅助治疗及后续辅助治疗。但是该研究中单纯化疗取得pCR的患者预后也较好,以及未取得pCR的患者加用卡培他滨是否会更好,让如何平衡获益与风险在早期TNBC患者的免疫治疗选择上成为关键。

**4.1.2 IMpassion030研究** IMpassion030 III期研究<sup>[54]</sup>旨在评估阿替利珠单抗联合化疗治疗早期TNBC的疗效和安全性。主要终点是iDFS,次要终点包括PD-L1阳性和淋巴结阳性亚群体的iDFS、OS和安全性。2023年SABCS报告了中期分析结果。随访25.3个月时,阿替利珠单抗组相较于对照组iDFS的 $HR=1.12$ (95%  $CI=0.87\sim 1.42$ )。超过了预先指定的无效边界( $HR>1$ )。安全性方面,阿替利珠单抗组不良事件、3/4级不良事件和严重不良事件数量较多。研究数据显示未能改善iDFS,且不良事件发生率增加。因此,对于早期中高风险的可手术TNBC患者,目前新辅助免疫化疗可能是优选,术后辅助免疫治疗可能并非有效的治疗方案。

### 4.2 晚期TNBC研究新进展

晚期TNBC恶性程度高,患者在确诊后5年内的病死率很高,中位生存时间仅为15~18个月。大多数晚期TNBC患者会经历远处器官尤其是内脏的转移<sup>[55]</sup>。近年来,通过深入的分子生物学研究和临床试验,为晚期TNBC引入了不少新的治疗方案,包括化疗、信号转导通路的靶向治疗以及免疫治疗等。

**4.2.1 KEYLYNK-009研究** PARP是DNA损伤修复的关键酶,其抑制剂能够阻止DNA断裂的修复过程。如果细胞拥有正常的同源重组修复系统(homologous recombination repair, HRR),则可以

效修复DNA断裂而不影响细胞存活。相反,如果肿瘤细胞存在HRR相关的突变(如BRCA1/2等),PARP抑制剂便可阻断DNA修复,导致肿瘤细胞死亡<sup>[56]</sup>。TNBC具有更高的BRCA突变率,可成为PARP抑制剂治疗的目标群体<sup>[57]</sup>。KEYLYNK-009研究<sup>[58]</sup>着眼于探究帕博利珠单抗+PARP抑制剂奥拉帕利与帕博利珠单抗+化疗在不可手术TNBC患者中的疗效与安全性。研究主要终点包括PFS和OS。次要终点考察PD-L1 CPS $\geq$ 10患者和肿瘤BRCA突变(tBRCAm),患者的PFS、OS以及安全性。截至2022年12月15日,中位随访时间为17.2个月。研究结果显示,与帕博利珠单抗+化疗相比,帕博利珠单抗+奥拉帕利并未显著改善PFS( $HR=0.99$ , 95%  $CI=0.72\sim 1.33$ ,  $P=0.4556$ )和OS( $HR=0.95$ , 95%  $CI=0.64\sim 1.40$ )。然而,在tBRCAm患者中,帕博利珠单抗+奥拉帕利组的中位PFS显著超过对照组(12.4个月 vs. 8.4个月,  $HR=0.7$ , 95%  $CI=0.33\sim 1.48$ )。因此该研究提示奥拉帕利联合帕博利珠单抗可能可作为tBRCAm TNBC患者的晚期一线维持治疗,期待未来对于晚期TNBC有更多有效联合治疗的探索。

**4.2.2 BEGONIA 研究** BEGONIA研究<sup>[59]</sup>旨在评估PD-L1抑制剂度伐利尤单抗联合其他药物治疗晚期TNBC的疗效和安全性。主要研究终点为安全性和耐受性,次要终点包括ORR、PFS、缓解持续时间(duration of response, DoR)和OS。2023 ESMO大会上公布的队列7数据显示,62例患者接受德达博妥单抗+度伐利尤单抗治疗。中位随访时间为11.7个月,ORR为79%,包括6例完全缓解和43例部分缓解。无论PD-L1水平如何,均有抗肿瘤反应。中位PFS为13.8个月,DoR为15.5个月。德达博妥单抗联合度伐利尤单抗的安全性与两种药物的已知特征一致。该研究表明靶向TROP2的ADC药物德达博妥单抗与免疫治疗联合对治疗晚期TNBC具有潜在效果,为晚期TNBC治疗带来新的希望。

## 5 总结与展望

综上所述,2023年是乳腺癌领域取得丰硕成果的一年,在局部治疗方面有不小的突破,部分低危乳腺癌患者已可免除SLNB,新辅助前淋巴结阳性的患者如果反应良好取得pCR,也可能免除放

疗。系统治疗方面除了PHERGain研究等更低毒性的治疗方案探索,免疫治疗也成了早期TNBC和HR(+)/HER-2(-)患者的新辅助治疗选择,ADC药物的耀眼疗效更是打破了传统分子分型的界限,PAM通路上的抑制剂也显示了很好的应用前景。期待在不久的将来,乳腺癌的治疗将越来越精准而有效,为早期患者带来更多的治愈和更小的创伤,为晚期患者带来更多有效延长生命和改善生活质量的治疗。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:郑薇负责文献查阅、文章撰写及校对和修改;刘强负责指导及审阅。

## 参考文献

- [1] Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes[J]. *Lancet*, 1997, 349(9069):1864-1867. doi:10.1016/S0140-6736(97)01004-0.
- [2] 黄娅,陈洁. 乳腺癌新辅助化疗后前哨淋巴结分析的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(5):658-667. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.05.011.  
Huang Y, Chen J. Research progress in analysis of sentinel lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer[J]. *China Journal of General Surgery*, 2022, 31(5):658-667. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.05.011.
- [3] Gentilini OD, Botteri E, Sangalli C, et al. Sentinel lymph node biopsy vs No axillary surgery in patients with small breast cancer and negative results on ultrasonography of axillary lymph nodes: the SOUND randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2023, 9(11):1557-1564. doi:10.1001/jamaoncol.2023.3759.
- [4] Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(10):927-933. doi:10.1016/S1470-2045(10)70207-2.
- [5] Huang Y, Zheng S, Lin Y. Accuracy and utility of preoperative ultrasound-guided axillary lymph node biopsy for invasive breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Comput Intell Neurosci*, 2022, 2022:3307627. doi:10.1155/2022/3307627.
- [6] Parke DW 2nd, Coleman AL, Rich WL 3rd, et al. Choosing Wisely: five ideas that physicians and patients can discuss[J].

- Ophthalmology, 2013, 120(3): 443–444. doi: [10.1016/j.ophtha.2013.01.017](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.01.017).
- [7] de Boniface J, Tvedskov T, Leif B, et al. Recurrence-free survival following sentinel node-positive breast cancer without completion axillary lymph node dissection—first results from the international randomized SENOMAC trial[C]//San Antonio Breast Cancer Symposium. SAN Antonio, Texas, 2023 SABCS Abstract: GS02–06.
- [8] Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al. Effect of axillary dissection vs No axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: the ACOSOG Z0011 (alliance) randomized clinical trial[J]. JAMA, 2017, 318(10): 918–926. doi: [10.1001/jama.2017.11470](https://doi.org/10.1001/jama.2017.11470).
- [9] Bartels SAL, Donker M, Poncet C, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer: 10-year results of the randomized controlled EORTC 10981–22023 AMAROS trial[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(12): 2159–2165. doi: [10.1200/JCO.22.01565](https://doi.org/10.1200/JCO.22.01565).
- [10] Classe JM, Loac C, Gimbergues P, et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study[J]. Breast Cancer Res Treat, 2019, 173(2): 343–352. doi: [10.1007/s10549-018-5004-7](https://doi.org/10.1007/s10549-018-5004-7).
- [11] Montagna G. Are nodal ITCs after neoadjuvant chemotherapy an indication for axillary dissection? The OPBC05/EUBREAST-14R/ICARO study[C]//San Antonio Breast Cancer Symposium. SAN Antonio, Texas, 2023 SABCS Abstract:GS02–02.
- [12] Saxena N, Hartman M, Aziz R, et al. Prognostic value of axillary lymph node status after neoadjuvant chemotherapy. Results from a multicentre study[J]. Eur J Cancer, 2011, 47(8): 1186–1192. doi: [10.1016/j.ejca.2010.12.009](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.12.009).
- [13] Kishan AU, McCloskey SA. Postmastectomy radiation therapy after neoadjuvant chemotherapy: review and interpretation of available data[J]. Ther Adv Med Oncol, 2016, 8(1): 85–97. doi: [10.1177/1758834015617459](https://doi.org/10.1177/1758834015617459).
- [14] Fowble BL, Einck JP, Kim DN, et al. Role of postmastectomy radiation after neoadjuvant chemotherapy in stage II – III breast cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 83(2):494–503. doi: [10.1016/j.ijrobp.2012.01.068](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.01.068).
- [15] Mamounas EP. Loco-Regional Irradiation in Patients with Biopsy-proven Axillary Node Involvement at Presentation Who Become Pathologically Node-negative After Neoadjuvant Chemotherapy: Primary Outcomes of NRG Oncology/NSABP B-51/RTOG 1304[C]//San Antonio Breast Cancer Symposium. SAN Antonio, Texas, 2023 SABCS Abstract:GS02–07.
- [16] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209–249. doi: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660).
- [17] Sheffield KM, Peachey JR, 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. doi: [10.2217/fon-2022-0310](https://doi.org/10.2217/fon-2022-0310).
- [18] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology(NCCN Guidelines®); Breast Cancer, Version 4[EB/OL]. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>.
- [19] Goetz MP, Turner N, Sasano H, et al. 240MO Prognostic and predictive impact of estrogen/progesterone receptor (ER/PR), and Ki-67 expression: an exploratory analysis from the monarchE trial in patients with high-risk, HR+, HER2-, early breast cancer (EBC) [J]. Ann Oncol, 2023, 34: S278–S279. doi: [10.1016/j.annonc.2023.09.438](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.438).
- [20] Hortobagyi GN. Ribociclib (RIB) + nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2- early breast cancer: final invasive disease – free survival (iDFS) analysis from the NATALEE trial[C]//San Antonio Breast Cancer Symposium. SAN Antonio, Texas, 2023 SABCS Abstract: GS03–03.
- [21] von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(15):1796–1804. doi: [10.1200/JCO.2011.38.8595](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.8595).
- [22] Cortazar P, Zhang LJ, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis[J]. Lancet, 2014, 384(9938): 164–172. doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8).
- [23] Cardoso F, O'Shaughnessy J, McArthur H, et al. Neoadjuvant pembrolizumab or placebo + chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab or placebo plus endocrine therapy for early-stage high-risk ER+/HER2- breast cancer: results from the phase 3 KEYNOTE-756 study[J]. Eur J Cancer, 2024, 200: 113608. doi: [10.1016/j.ejca.2024.113608](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.113608).
- [24] Curigliano G. 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[C]//San Antonio Breast Cancer Symposium. SAN Antonio, Texas, 2023 SABCS Abstract:GS01–01.
- [25] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指

- 南与规范(2015版)[J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(9):692-754. doi: 10.3969/j.issn.1007-3969.2015.09.010.
- Breast Cancer Professional Committee of the Chinese Anti-Cancer Association. Guidelines and specifications for diagnosis and treatment of breast cancer of China Anti-Cancer Association (2015 edition)[J]. *China Oncology*, 2015, 25(9): 692-754. doi:10.3969/j.issn.1007-3969.2015.09.010.
- [26] Liu MH, Liu HY, Chen J. Mechanisms of the CDK4/6 inhibitor palbociclib (PD 0332991) and its future application in cancer treatment (Review) [J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(3): 901-911. doi: 10.3892/or.2018.6221.
- [27] Sonke GS, Van Ommen-Nijhof A, Wortelboer N, et al. Primary outcome of the phase 3 SONIA trial (BOOG 2017-03)[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(suppl 17):LBA1000. doi: 10.1200/JCO.2023.41.17\_suppl.LBA1000.
- [28] Kalinsky K, Accordini MK, Chiuzan C, et al. Randomized phase II trial of endocrine therapy with or without ribociclib after progression on cyclin-dependent kinase 4/6 inhibition in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: MAINTAIN trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(24):4004-4013. doi:10.1200/JCO.22.02392.
- [29] Llombart-Cussac A, Harper-Wynne C, Perello A, et al. Second-line endocrine therapy (ET) with or without palbociclib (P) maintenance in patients (pts) with hormone receptor-positive (HR [+])/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2[-]) advanced breast cancer (ABC): PALMIRA trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16\_suppl):1001. doi:10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.1001.
- [30] Chau CH, Steeg PS, Figg WD. Antibody-drug conjugates for cancer[J]. *Lancet*, 2019, 394(10200):793-804. doi:10.1016/S0140-6736(19)31774-X.
- [31] Wen Y, Ouyang DJ, Zou QY, et al. A literature review of the promising future of TROP2: a potential drug therapy target[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(24):1403. doi:10.21037/atm-22-5976.
- [32] Rugo HS, Bardia A, Marmé F, et al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2023, 402(10411):1423-1433. doi:10.1016/S0140-6736(23)01245-X.
- [33] Bardia A, Jhaveri K, Im SA, et al. Randomized phase 3 study of datopotamab deruxtecan vs chemotherapy for patients with previously-treated inoperable or metastatic hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer: Results from TROPION-Breast01[C]//San Antonio Breast Cancer Symposium. SAN Antonio, Texas, 2023 SABCS Abstract:GS02-01.
- [34] Bardia A. Clinical outcomes by age subgroups in the phase 3 TROPiCS-02 study of sacituzumab govitecan vs treatment of physician's choice in HR+/HER2- metastatic breast cancer[C]//San Antonio Breast Cancer Symposium. SAN Antonio, Texas, 2023 SABCS Abstract:PO5-21-09.
- [35] Brufsky AM, Dickler MN. Estrogen receptor-positive breast cancer: exploiting signaling pathways implicated in endocrine resistance[J]. *Oncologist*, 2018, 23(5): 528-539. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0423.
- [36] Miller TW, Balko JM, Arteaga CL. Phosphatidylinositol 3-kinase and antiestrogen resistance in breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(33):4452-4461. doi:10.1200/JCO.2010.34.4879.
- [37] LoRusso PM. Inhibition of the PI3K/AKT/mTOR pathway in solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(31): 3803-3815. doi: 10.1200/JCO.2014.59.0018.
- [38] ClinicalTrials.gov. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Inavolisib + Palbociclib + Fulvestrant vs Placebo + Palbociclib + Fulvestrant in Patients With PIK3CA-Mutant, Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (INAVO120) [DB/OL]. Available at: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04191499>.
- [39] Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, et al. Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(22):2058-2070. doi:10.1056/NEJMoa2214131.
- [40] Oliveira M, Rugo HS, Howell SJ, et al. 1870 Capivasertib and fulvestrant for patients (pts) with aromatase inhibitor (AI)-resistant HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC): Subgroup analyses from the phase III CAPItello-291 trial[J]. *ESMO Open*, 2023, 8(1): 101376. doi:10.1016/j.esmoop.2023.101376.
- [41] 程瑞, 纪文鑫, 周灿, 等. HER2 阳性乳腺癌新辅助治疗的热点问题与研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(5):771-781. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.017.
- Cheng R, Ji WX, Zhou C, et al. Hot topics and research advances in neoadjuvant therapy for HER2 positive breast cancer[J]. *China Journal of General Surgery*, 2023, 32(5): 771-781. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.017.
- [42] 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 2023[M]. 北京:人民卫生出版社, 2023.
- Chinese Society of Clinical Oncology Guidelines Working Committee. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Breast Cancer (2023 Edition)[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2023.
- [43] Cortes J, Perez-Garcia JM, Ruiz-Borrego M, et al. 3-year invasive disease-free survival (iDFS) of the strategy-based, randomized phase II PHERGain trial evaluating chemotherapy (CT) de-escalation in human epidermal growth factor receptor 2-positive (HER2[+]) early breast cancer (EBC) [J]. *J Clin Oncol*, 41

- (17\_suppl):LBA506. doi:10.1200/JCO.2023.41.17\_suppl.LBA506.
- [44] Gianni L, Munzone E, Mansutti M, et al. Pathologic complete response (pCR) of neoadjuvant therapy with or without atezolizumab in HER2-positive, early high-risk and locally advanced breast cancer:APTneo Michelangelo randomized trial[C]//San Antonio Breast Cancer Symposium. SAN Antonio, Texas, 2023 SABCs Abstract:LBO1-02.
- [45] 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. doi:10.1136/bmj-2023-076065.
- [46] Hurvitz S, Loi S, O'Shaughnessy J, et al. HER2CLIMB-02: Randomized, Double-Blind Phase 3 Trial of Tucatinib and Trastuzumab Emtansine for Previously Treated HER2-Positive Metastatic Breast Cancer[C]//San Antonio Breast Cancer Symposium. SAN Antonio, Texas, 2023 SABCs Abstract:GS01-10.
- [47] Krop IE, Wildiers H, Hurvitz SA, et al. An age-specific pooled analysis of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with HER2-positive (HER2+) metastatic breast cancer (mBC) from DESTINY-Breast01, -02, and-03[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16\_suppl):1006. doi:10.1200/jco.2023.41.16\_suppl.1006.
- [48] Hurvitz SA, Modi S, Li W, et al. 377O 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. doi: 10.1016/j.annonc.2023.09.554.
- [49] Mediratta K, El-Sahli S, D'Costa V, et al. Current progresses and challenges of immunotherapy in triple-negative breast cancer[J]. *Cancers*, 2020, 12(12):3529. doi:10.3390/cancers12123529.
- [50] Barrios CH, Harbeck N, Zhang HA, et al. LBA1-Final analysis of the placebo-controlled randomised phase 3 IMPassion031 trial evaluating neoadjuvant atezolizumab (atezo) plus chemotherapy (CT) followed by open-label adjuvant atezo in patients (pts) with early-stage triple-negative breast cancer (eTNBC)[J]. *Ann Oncol*, 2023, 8(1suppl\_4): doi:101220.10.1016/esmoop/esmoop101220.
- [51] Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(22):2108-2121. doi:10.1056/NEJMoa1809615.
- [52] Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial[J]. *Lancet*, 2020, 396(10265): 1817-1828. doi:10.1016/S0140-6736(20)32531-9.
- [53] Schmid P, Cortés J, Dent RA, et al. Pembrolizumab or placebo plus chemotherapy followed by pembrolizumab or placebo for early-stage TNBC: Updated EFS results from the phase III KEYNOTE-522 study[C]//European Society of Medical Oncology. Madrid, Spain, 2023 ESMO Abstract:LBA18.
- [54] Bailey Andrew, McArthur Heather, El-Abed Sarra. et al. Adding atezolizumab to adjuvant chemotherapy for stage II and III triple-negative breast cancer is unlikely to improve efficacy: interim analysis of the ALEXANDRA/IMPpassion030 phase 3 trial[C]//San Antonio Breast Cancer Symposium. SAN Antonio, Texas, 2023 SABCs Abstract:GS01-03.
- [55] Bou Zerdan M, Ghorayeb T, Saliba F, et al. Triple negative breast cancer: updates on classification and treatment in 2021[J]. *Cancers*, 2022, 14(5):1253. doi:10.3390/cancers14051253.
- [56] Farmer H, McCabe N, Lord CJ, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy[J]. *Nature*, 2005, 434(7035):917-921. doi:10.1038/nature03445.
- [57] 邵笛, 余天剑, 邵志敏. 三阴性乳腺癌精准治疗研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(11): 1629-1638. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.11.001.
- Shao D, Yu TJ, Shao ZM. Advances in precision treatment of triple-negative breast cancer[J]. *China Journal of General Surgery*, 2023, 32(11):1629-1638. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.11.001.
- [58] Pembrolizumab Plus Olaparib vs Pembrolizumab Plus Chemotherapy After Induction With Pembrolizumab Plus Chemotherapy for Locally Recurrent Inoperable or Metastatic TNBC: Randomized, Open-Label, Phase 2 KEYLYNK-009 Study[C]//San Antonio Breast Cancer Symposium. SAN Antonio, Texas, 2023 SABCs Abstract:GS01-05.
- [59] Schmid P, Wysocki PJ, Ma CX, et al. 379MO 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 Ib/II study[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34:S337. doi: 10.1016/j.annonc.2023.09.556.

( 本文编辑 姜晖 )

本文引用格式:郑薇, 刘强. 2023年乳腺癌临床研究进展年终盘点[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(5):669-682. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.05.001

Cite this article as: Zheng W, Liu Q. Year-end review of clinical research progress in breast cancer in 2023[J]. *Chin J Gen Surg*, 2024, 33(5):669-682. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.05.001