

乳腺癌精确分层治疗新理念： 2024年CSCO《乳腺癌诊疗指南》更新要点解读

邝美琼，刘真，江泽飞

基金项目：首都特色临床应用研究(Z181100001718215)

作者单位：100071 北京,解放军总医院第五医学中心 肿瘤医学部

第一作者：邝美琼,女,硕士研究生在读,研究方向:乳腺癌的综合治疗,Email: kuangmeiqiong @ 163.com

通信作者：江泽飞,Email: jiangzefei @ cSCO.org.cn



通信作者简介: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(CSCO)副理事长兼秘书长。从事肿瘤内科临床工作三十余年,担任中央军委保健工作和中央保健会诊专家任务,执笔和参与完成《中国版NCCN乳腺癌治疗指南》、《中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南》、《中国抗癌协会乳腺癌诊疗指南》等指南和共识的撰写,2011年首位St.Gallen国际早期乳腺癌治疗共识专家团的中国专家。先后承担十余项国家科技专项、国家自然科学基金和军队、北京市科研课题,研究成果多次在国内外重要会议中报告,以第一或通信作者在Nature Medicine, Lancet Oncology, JAMA oncology、中华医学杂志等国内外学术期刊发表论文200余篇。

【摘要】 2024版中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南基于国内外乳腺癌领域的研究进展,充分考虑药物的可及性,结合中国专家的意见更新,旨在制定更符合中国临床实际的诊疗规范。该文对新版指南在术前新辅助、术后辅助和晚期解救治疗更新要点解读。

【关键词】 乳腺癌; 指南; 更新要点; 中国临床肿瘤学会

Interpretation of guidelines for the update of diagnosis and treatment of breast cancer by Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) (2024 edition): New concept of precise layered treatment for breast cancer KUANG Meiqiong, LIU Zhen, JIANG Zefei. (Department of Oncology, The Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100071, China)

Corresponding author: JIANG Zefei, Email: jiangzefei @ cSCO.org.cn

【Abstract】 The Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Breast Cancer by Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) (2024 edition) were updated based on the latest advancements in breast cancer research globally, taking full account of drug accessibility, and incorporating the insights of Chinese experts. It aimed to develop diagnosis and treatment standards that are more in line with the clinical practice in China. This article summarizes the key updates of the new guidelines in neoadjuvant therapy before surgery, adjuvant therapy after surgery, and rescue therapy for advanced breast.

【Key words】 Breast Cancer; Guidelines; Key updates; CSCO

2024 版中国临床肿瘤学会 (Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO) 乳腺癌诊疗指南如期发布, 此次更新秉承基于最新循证医学证据、兼顾诊疗产品可及性和医保政策调整、结合专家共识的基本原则, 制定符合我国临床实际的诊疗规范, 为临床医生提供诊疗参考。乳腺癌治疗已从精确分类进入了精准分层, 面对 HER2 阳性、激素受体阳性和三阴性乳腺癌, 在不同的治疗阶段, 采取科学合理的个体化治疗将使患者获益更大^[1]。本文基于精准分类精确分层理念, 解读新版指南更新要点。

1 早期乳腺癌的治疗

1.1 HER2 阳性早期乳腺癌治疗

NeoSphere 研究结果表明, 在紫杉醇联合曲妥珠单抗 (TH) 基础上增加帕妥珠单抗 (P) 可以进一步提高 HER2 阳性患者 pCR 率^[2]。PEONY 研究验证了亚洲人群中该方案的有效性和安全性^[3]。两个研究中 4 个周期 THP 新辅助治疗方案的 pCR 率为 39.3%~45.8%, 而 TRYPHAENA 研究将疗程延长至 6 个周期可使 pCR 达 57.3%~66.2%^[4], 且不增加额外毒性。临床实践也证实 6 周期的 THP 方案更能保证患者的足疗程治疗。因此, THP×4 方案由原来 I 级推荐下调为 II 级推荐。

曲妥珠单抗/曲帕双靶皮下制剂正为抗 HER2 治疗模式带来新的变革。HannaH 研究显示, 曲妥珠单抗皮下注射 (H-SC) 在新辅助治疗中的 pCR 率与静脉注射 (H-IV) 相当, 并且未发现新增安全性问题^[5]。FDChina 研究中曲帕双靶皮下制剂 (PH FDC SC) 注射组第 7 周期的血清药物谷浓度非劣效于双靶静脉注射组, pCR 率以及不良反应发生率方面无显著差异^[6]。相关研究数据显示, 相较于静脉制剂, 皮下制剂显著节省患者治疗时间, 提高依从性, 同时减少药房及护理人员的工作时间^[7]。国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 于 2024 年 1 月 2 日, 批准曲妥珠单抗/曲帕双靶皮下制剂用于治疗 HER2 阳性早期和转移性乳腺癌患者。新版指南更新皮下制剂可在各治疗阶段代替静脉注射靶向药物。

1.2 三阴性早期乳腺癌治疗 近年来, 免疫治疗在三阴性乳腺癌 (triple negative breast cancer, TNBC) 早期新辅助治疗中的地位不断提高, 指南新增新辅助阶段化疗联合免疫治疗, 给出 I 级推荐方案。

表 1 三阴性乳腺癌新辅助化疗联合免疫治疗

I 级推荐	II 级推荐
1 TP-AC 联合帕博利珠单抗 (1A)	临床研究
2. TP+PD-1 抑制剂 (1A)	

注: T 为紫杉类, A 为蒽环类, C 为环磷酰胺, P 为铂类

早期临床研究证实, PD-1 抑制剂帕博利珠单抗联合化疗新辅助治疗早期 TNBC 的 pCR 率是单药化疗的 2.7 倍^[8]。随后, KEYNOTE 522 研究结果显示, 紫杉醇联合卡铂序贯多柔比星联合环磷酰胺 (TP-AC) 联合帕博利珠单抗组的 pCR 率较 TP+AC 组改善 13.6% (64.8% vs. 51.2%), 60 个月的无事件生存期 (event-free survival, EFS) 率分别为 81.3% vs. 72.3%^[9], 目前 NMPA 已经批准了帕博利珠单抗用于高危早期 TNBC 新辅助治疗的适应证。cTRIO 研究表明, 早期 TNBC 患者 (II~III 期) 接受 6 周期的白蛋白紫杉醇+卡铂 (TP) 联合替雷利珠单抗新辅助治疗的 pCR 率可达 56.5%^[10], 基于上述研究, 新版指南将 TP-AC+帕博利珠单抗及 TP+PD-1 抑制剂方案均作为 1A 类证据写入新辅助免疫治疗的 I 级推荐中。

此外, KEYNOTE 522 研究亚组分析表明无论 PD-L1 表达状态的高低, 免疫联合的新辅助治疗方案均可提高患者的 pCR 率, 但 PD-L1 阳性者行新辅助免疫治疗获益程度可能更大。一项基于 I-SPY2 TRIAL 研究的探索性生物标志物研究也未发现 pCR 率与肿瘤细胞 PD-L1 表达状态之间存在关联^[11]。新版指南支持 PD-L1 表达可以作为新辅助免疫治疗获益程度的预测指标, 但不需要根据 CPS 评分 (PD-L1 综合阳性评分) 决定早期 TNBC 是否使用免疫治疗。

1.3 HR 阳性早期乳腺癌治疗 对于需要术前新辅助治疗而又不耐受新辅助化疗或化疗效果欠佳、暂时不宜手术的 HR 阳性早期乳腺癌患者, 可考虑新辅助内分泌治疗。单药芳香化酶抑制剂 (AI) 是此类患者的可选方案, 但相关研究表明: 与单药 AI 相比, 细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 (CDK4/6) 抑制剂联合 AI 治疗组 Ki-67 指数显著下降、细胞周期完全停滞率更高^[12], 因此, 对于部分局部晚期或新辅助化疗效果欠佳的患者, 可考虑 AI 联合 CDK4/6 抑制剂治疗。需要强调的是, 如果患者需要在新辅助阶段使用 CDK4/6 抑制剂, 那么这些患者必须在新辅助阶段具备适应证, 因此, 新版指南新增注释: “CDK4/6 抑制剂的选择应考虑辅助治疗的适应证”。

术后辅助内分泌治疗, monarch E 研究表明, 对于高复发风险的患者(淋巴结转移 ≥ 4 个或淋巴结转移1~3个伴有肿瘤最大径 ≥ 5 cm、组织学3级、Ki-67指数 $\geq 20\%$ 三者任一危险因素), 标准辅助内分泌治疗基础上联合阿贝西利2年, 对比单独内分泌治疗可以明显提高患者4年无侵袭性疾病生存(iDFS)率(85.8% vs. 79.4%)^[13]。目前阿贝西利是唯一获批用于辅助治疗的CDK4/6抑制剂, 且已纳入国家医保, 因此, 对于高复发风险患者, 辅助内分泌治疗联合阿贝西利依然作为指南的I级推荐。

最新发表的NATALEE研究结果显示, 相比单独内分泌治疗, 瑞波西利联合内分泌的辅助治疗亦可有侵袭性疾病生存获益(3年iDFS率为90.4% vs. 87.1%)^[14]。与monarchE研究不同, NATALEE研究纳入了包含淋巴结阴性的II期及III期患者(T2N0患者需为组织学3级或组织学2级伴Ki-67 $\geq 20\%$ 或基因检测高危), 并降低了试验药物剂量, 延长疗程为3年, 从而减轻不良反应, 提升患者的依从性。因此新版指南推荐, 对符合NATALEE临床研究的患者, 可考虑在适应证批准后内分泌联合3年瑞波西利治疗, 现阶段对阿贝西利治疗不良反应无法耐受的患者, 可考虑换用瑞波西利用于辅助内分泌强化治疗。

2 晚期乳腺癌解救治疗

2.1 HER2阳性晚期乳腺癌解救治疗

根据既往治疗情况, 将HER2阳性晚期乳腺癌患者进行精准分层: 曲妥珠单抗治疗敏感、曲妥珠单抗治疗失败、TKI治疗失败。新版指南根据最新研究数据、药物可及性进行证据类别和推荐等级的调整。

对于曲妥珠单抗治疗敏感患者, CLEOPATRA研究证实, 多西他赛联合曲帕双靶(THP)方案的显著延长患者的中位无进展生存期(mPFS)及中位生存期(mOS), 而且37%的患者实现8年的长期生存^[15], 加之曲帕双靶皮下制剂的获批上市, 新版指南将I级推荐的THP方案证据类别由1B调整为1A。

PHILA研究显示, 吡咯替尼联合曲妥珠单抗和多西他赛(PyHT)方案, 在HER2晚期乳腺癌一线治疗中mPFS长达24.3个月, 且显著降低患者的疾病进展与死亡风险^[16], 通过合理的预防可有效降低患者使用吡咯替尼期间腹泻发生率^[17]。2023年12月PyHT方案晚期一线治疗适应证被纳入国家医保,

本次指南更新也将TH+吡咯替尼证据类别由2A调整为1A, 为晚期乳腺癌患者提供了更加经济、可及的治疗方案。

对于曲妥珠单抗治疗失败的患者, 新一代抗HER2 ADC药物T-DXd与传统ADC药物相比具有高药物抗体比, 选择性可裂解连接子, 高效、膜渗透性载荷及旁观者效应四大特点^[18]。DESTINY-Breast03研究结果显示: 相比于T-DM1, T-DXd可显著改善曲妥珠单抗治疗失败后患者的mPFS(28.8个月 vs. 6.8个月), 同时疾病进展或死亡风险下降72%, 两年OS率分别为77.4%和69.9%^[19]。基于此研究成果, T-DXd在2023年2月在我国获批用于治疗既往接受过抗HER2靶向药物治疗的转移性HER2阳性乳腺癌患者, 其药物可及性得到了显著提升, 因此指南更新中将T-DXd由II级推荐上调为I级推荐, 而T-DM1则下调为II级推荐。

对于TKI治疗失败的患者, 目前缺乏高质量循证医学证据, 指南中尚无I级推荐。但基于现有研究的入组人群、真实世界数据和专家意见共识, 本次指南将T-DXd作为II级推荐的优选, 证据类别由2A调整为1A。DESTINY-Breast 01研究^[20]和DESTINY-Breast 03研究^[19]中分别纳入50.5%、16%既往接受过TKI治疗的患者, 结果显示T-DXd可改善这部分患者的生存。一项真实世界研究表明, 对于既往接受过TKI治疗的HER2阳性晚期患者, T-DXd和其他新型抗HER2 ADC的mPFS在统计学上显著优于T-DM1^[21]。

随着抗体-药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)在临床实践中的广泛应用, 我们面临越来越多ADC药物治疗失败的患者。然而, 对于这部分患者, 国际和国内指南尚无标准治疗推荐。对于T-DM1治疗失败后患者, DESTINY-Breast01和DESTINY-Breast02研究表明T-DXd是首选方案。对于T-DXd失败后的选择, DB03研究后进行的PFS2的探索性分析结果提示T-DXd经治后再使用曲妥珠单抗、T-DM1, 以及TKI仍有PFS获益^[19]。因此, 本次指南认为T-DXd治疗失败的患者可考虑应用既往获益的抗HER2靶向治疗或未使用过的同类药物, 也需考虑局部治疗的可行性以兼顾生活质量。

2.2 三阴性晚期乳腺癌解救治疗

指南新增解救化疗联合免疫治疗内容, 并基于紫杉醇治疗敏感性进行分层推荐。紫杉类敏感型的I级推荐主要基于KEYNOTE-355和TORCHLIGHT研究。

表2 三阴性晚期乳腺癌解救化疗联合免疫治疗

分层	I级推荐	II级推荐	III级推荐
紫杉类敏感	白蛋白紫杉醇+PD-1抑制剂(1A)	①紫杉醇+PD-1抑制剂(1B) ②GP+PD-1抑制剂(1B) ③其他化疗+PD-1抑制剂(2A)	临床研究
紫杉类失败	GP+PD-1抑制剂	其他化疗+PD-1抑制剂(2A)	临床研究

注:G为吉西他滨,P为铂类

KEYNOTE-355 研究结果表明,比单药化疗,PD-1抑制剂帕博利珠单抗联合白蛋白紫杉醇,可显著改善PD-L1综合阳性评分(CPS)≥10患者的PFS和OS(进展或死亡风险降低34%、总死亡风险降低27%)^[22],提示免疫检查点抑制剂在三阴性乳腺癌中具有潜在应用价值。TORCHLIGHT 研究中中期分析结果提示,PD-1抑制剂特瑞普利单抗联合注射用白蛋白紫杉醇,较安慰剂可显著延长伴PD-L1阳性(CPS≥1)晚期TNBC患者的PFS(8.4个月 vs. 5.6个月),疾病进展或死亡风险降低35%^[23]。基于此研究结果,NMPA于2023年5月正式受理特瑞普利单抗联合注射用白蛋白紫杉醇,用于PD-L1阳性(CPS≥1)的初治转移或复发转移性TNBC治疗的新适应证上市申请。由此,新版指南推荐对符合上述两个临床研究的患者,可考虑白蛋白紫杉醇+PD-1抑制剂,在临床实践中CPS评分≥1可使用免疫治疗。

2.3 HR阳性晚期乳腺癌治疗 PALOMA-2、MONARCH-3、DAWNA-2以及MONALEESA系列研究提示^[24-27],与单药AI相比,4种CDK4/6抑制剂联合方案均可提高一线治疗中患者的mPFS(23.8~30.6个月),且均可显著降低患者的疾病进展风险(HR:0.51~0.56),瑞波西利在绝经前/围绝经期及绝经后人群中均有显著的OS获益。目前4种CDK4/6抑制剂均已在国内批准上市,而且联合AI用于HR+/HER2-局部晚期或转移性乳腺癌女性患者的初始内分泌治疗的适应证,均已被纳入国家医保,所以新版指南推荐4种CDK4/6抑制剂,均作为内分泌治疗不同分层I级推荐,但不同类别的CDK4/6抑制剂用法用量、不良反应不完全相同,因此临床中,可根据临床研究纳入人群及患者既往治疗、不良反应等具体情况合理选择。

他莫昔芬(TAM)治疗失败分层中,II期BOLERO-5临床研究结果显示,依维莫司联合依西美坦组较安慰剂联合依西美坦组的mPFS显著延长

5.4个月(7.4个月 vs. 2.0个月)^[28],且显著降低疾病进展或死亡风险达48%,目前依维莫司联合依西美坦治疗TAM失败后的HR+/HER2-绝经后晚期乳腺癌患者的适应证已得到获批。故指南将“依维莫司联合芳香化酶抑制剂(AI)”这一治疗方案的证据类别由2A调整为1A。

随着CDK4/6抑制剂成为晚期一线治疗的标准选择,以及阿贝西利及瑞波西利在高危早期乳腺癌辅助治疗中的广泛应用,CDK4/6抑制剂治疗失败患者的后续治疗选择成为新的研究热点。由于缺乏高级别的循证医学依据,新版指南无明确I级推荐。在临床实践中,治疗选择主要包括化疗、另一种CDK4/6抑制剂联合内分泌、其他作用机制的靶向药物联合内分泌和新型抗体药物偶联物^[29]。具体选择可结合既往内分泌治疗及化疗的敏感性综合考虑。既往在CDK4/6抑制剂联合治疗中获益明显且持续时间长的患者,可选择CDK4/6抑制剂跨线再应用,或换用其他靶向内分泌治疗药物,如:PI3K/AKT/mTOR(PAM信号通路)抑制剂、HDAC抑制剂、ADC药物等(相关研究见表3)。尤其是基于CAPItello-291研究^[30],新版指南新增“AKT抑制剂联合内分泌治疗”的III级治疗推荐,进一步分析显示:无论是否伴有AKT通路异常,Capivasertib+氟维司群均可显著改善患者PFS。

2.4 HER2低表达晚期乳腺癌解救治疗 HER2低表达(IHC1+或IHC2+/ISH-)约占全部乳腺癌的45%~55%,将HER2低表达作为治疗分型能够更好的指导实践,故本版指南首次增设了“HER2低表达晚期乳腺癌解救治疗”章节,并分为HR阳性/HER2低表达和HR阴性/HER2低表达两部分提供相应的实践管理建议。详见图1。

对于HR阳性/HER2低表达患者,首先考虑其激素受体阳性的特点,未接受CDK4/6抑制剂治疗的患者,一线治疗推荐使用内分泌治疗联合CDK4/6i(I级推荐)或者以紫杉为主的化疗(II级推荐);而对于CDK4/6抑制剂经治患者,指南尚无I级推荐,但DESTINY-Breast04研究结果显示,相比化疗,T-DXd可显著延长HR阳性/HER2低表达患者的mPFS(10.1个月 vs. 5.4个月)和OS(23.9个月 vs. 17.5个月)^[31],且2023年7月T-DXd在中国成功获批治疗HER2低表达晚期乳腺癌适应证,因此,T-DXd作为1A类证据被写入II级推荐中,另外,化疗和其他内分泌治疗也作为可选的II级推荐方案

表 3 CDK4/6 抑制剂治疗进展后研究

类别	研究名称	样本量(例)	治疗方案	CDK4/6i 经治比例	mPFS (月)
CDK4/6i 跨线	MAINTAIN	120	Ribo+ET vs. PBO+ET	100.0%	5.3 vs. 2.8
PI3Ki	SOLAR-1	572	Alpelisib + Ful vs. Ful	5.9%	11.0 vs. 5.7
	BYLieve	336	Alpe+Ful(cohort A)	100.0%	PIK3CA 突变 7.3
AKTi	CAPitello-291	708	Capi+Ful vs. PBO+Ful	69.0%	7.2 vs. 3.6
mTORi	BOLERO-2	724	EVE+EXE vs. PBO+EXE	0	6.9 vs. 2.8
HDACi	西达本胺 RWS	505	HDACi+FUL 或 AI	24.0%	6.4(CDK4/6i 经治 5.1)
口服 SERD	EMERALD	477	Ela vs. SOC	100.0%	ESR1 突变 3.8 vs. 1.9
T-Dxd	DB-04	557	T-Dxd vs. TPC	70.4%	10.1 vs. 5.4
SG	TROPiCS-02	543	SG vs. TPC	100.0%	5.5 vs. 4.0

注: Alpe 为 Alpelisib; Ful 为氟维司群; Capi 为 Capivasertib; PBO 为安慰剂; EVE 为依维莫司; EXE 为依西美坦; ET 为内分泌治疗; Ribo 为瑞波西利; Ela 为 Elacestrant; Cami 为 Camizestrant; SOC 为标准治疗方案; T-Dxd 为德曲妥珠单抗; SG 为戈沙妥珠单抗; TPC 为医生选择的治疗

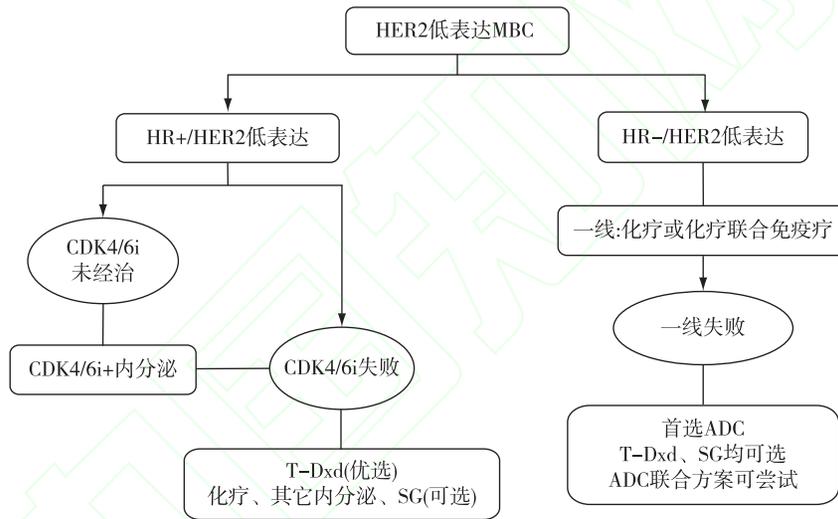


图 1 HER2 低表达晚期乳腺癌解救治疗

(2A 类证据)。TROPiCS-02 研究提示戈沙妥珠单抗 (SG) 相较于单药化疗可显著改善既往接受过 CDK4/6 抑制剂治疗患者的 PFS 和 OS^[32], 在 HER2 低表达和不表达的人群中, SG 均能延长患者的 PFS。基于此证据, SG 作为 2A 类证据被写入指南 III 级推荐中。

对 HR 阴性/HER2 低表达患者, 一线治疗应参照 TNBC 的治疗方案, 推荐化疗或化疗联合免疫治疗。一线治疗失败后可首选 ADC 药物治疗, SG 或 T-Dxd 都是可选药物。此外, 多个临床研究也积极探索 ADC 联合其他治疗的可行性, BEGONIA 研究 (队列 7) 的最新结果显示 Dato-Dxd (Trop2-ADC) 联合度伐利尤单抗 (PD-L1 抑制剂) 一线治疗 TNBC 的 ORR 率可达 79%^[33]。另一项 II 期研究结果提示 SKB264 治疗 TNBC 患者 (89.8% 患者入组前接受过 ≥3 线治疗) 的 mPFS 可达 5.7 个月^[34], 具有良好的应用前景。

3 小结

综合考量最新国内外临床研究数据、批准的适应证、医保政策纳入情况等关键因素, 充分结合中国具体国情, 2024 版中国临床肿瘤学会 (CSCO) 乳腺癌诊疗指南, 在精准分类和精确分层进行更新。指南更新保持科学性、公正性, 而且体现中国指南在乳腺癌精准治疗的临床实用性。展望未来, 随着更多创新药物的研发和上市, 以及更多高质量研究成果的发布, 乳腺癌患者将迎来更多治疗选择, 从而有机会取得更长时间的生存获益。

参考文献:

- [1] 王英哲, 殷咏梅, 江泽飞. 2023 年 CSCO《乳腺癌诊疗指南》更新要点解读[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2023, 15(3): 209-213, 218.
- [2] Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally ad-

- vanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(6): 791-800.
- [3] Huang L, Pang D, Yang H, et al. Neoadjuvant-adjuvant pertuzumab in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the randomized phase III PEONY trial[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 2153.
- [4] Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA)[J]. *Annals of oncology*, 2013, 24(9): 2278-2284.
- [5] Jackisch C, Hegg R, Stroyakovskiy D, et al. HannaH phase III randomised study: Association of total pathological complete response with event-free survival in HER2-positive early breast cancer treated with neoadjuvant-adjuvant trastuzumab after 2 years of treatment-free follow-up [J]. *European journal of cancer (Oxford, England; 1990)*, 2016, 62: 62-75.
- [6] Tan AR, Im SA, Mattar A, et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(1): 85-97.
- [7] Valachis A, Sundqvist M, Carlsson L, et al. Use of subcutaneous and intravenous trastuzumab: real-world experience from three hospitals in Sweden[J]. *Future oncology (London, England)*, 2019, 15(23): 2733-2741.
- [8] Schmid P, Salgado R, Park YH, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy as neoadjuvant treatment of high-risk, early-stage triple-negative breast cancer: results from the phase Ib open-label, multicohort KEYNOTE-173 study[J]. *Annals of oncology*, 2020, 31(5): 569-581.
- [9] Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. VP7-2021: KEYNOTE-522: Phase III study of neoadjuvant pembrolizumab+ chemotherapy vs. placebo+ chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab vs. placebo for early-stage TNBC [J]. *Annals of Oncology*, 2021, 32(9): 1198-1200.
- [10] Jiang Z, Yu Z, Geng C, et al. Neoadjuvant tislelizumab plus nab-paclitaxel and carboplatin followed by adjuvant tislelizumab in patients with early triple-negative breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16): 602-602.
- [11] Wang H, Yee D, Potter D, et al. Impact of body mass index on pathological response after neoadjuvant chemotherapy: results from the I-SPY 2 trial[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2024, 204(3): 589-597.
- [12] Johnston S, Puhalla S, Wheatley D, et al. Randomized phase II study evaluating palbociclib in addition to letrozole as neoadjuvant therapy in estrogen receptor-positive early breast cancer: PALLET trial[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(3): 178-189.
- [13] Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(1): 77-90.
- [14] Slamon DJ, Stroyakovskiy D, Yardley DA, et al. Ribociclib and endocrine therapy as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2-early breast cancer: Primary results from the phase III NATALEE trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(17): LBA500.
- [15] Swain SM, Miles D, Kim SB, 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.
- [16] 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 (Clinical research ed.)*, 2023, 383: e076065.
- [17] Zheng Y, Cao WM, Shao X, et al. Pyrotinib plus docetaxel as first-line treatment for HER2-positive metastatic breast cancer: the PANDORA phase II trial [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 8314.
- [18] Li J, Jiang Z. Antibody drug conjugates in breast cancer in China: Highlights, challenges, and prospects [J]. *Cancer*, 2024, 130(S8): 1371-1377.
- [19] Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, 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 (London, England)*, 2023, 401(10371): 105-117.
- [20] 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]. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 2024, 35(3): 302-307.
- [21] Ji C, Li F, Yuan Y, et al. Novel Anti-HER2 antibody-drug conjugates versus T-DMI for HER2-positive metastatic breast cancer after tyrosine kinase inhibitors treatment[J]. *Oncologist*, 2023, 28(10): e859-e866.
- [22] 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 (London, England)*, 2020, 396(10265): 1817-1828.
- [23] Jiang Z, Ouyang Q, 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.
- [24] Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(20): 1925-1936.
- [25] Goetz MP, Martin M, Tokunaga E, et al. Health-related quality of life in MONARCH 3: Abemaciclib plus an aromatase inhibitor as initial therapy in HR+, HER2- advanced breast cancer[J]. *Oncologist*, 2020, 25(9): e1346-e1354.
- [26] Zhang P, Zhang Q, Tong Z, et al. Dalpiciclib 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.
- [27] Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7): 904-915.
- [28] Shao Z, Cai L, Wang S, et al. 238P BOLERO-5; a phase II study of everolimus and exemestane combination in Chinese postmenopausal women with ER+/HER2-advanced breast cancer[J]. *Annals of Oncology*, 2021, 32: S463.
- [29] 袁洋, 江泽飞. 再议乳腺癌内分泌治疗热点问题[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(34): 2647-2651.
- [30] 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.
- [31] Tarantino P, Viale G, Press MF, et al. ESMO expert consensus statements (ECS) on the definition, diagnosis, and management of HER2-low breast cancer [J]. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 2023, 34(8): 645-659.
- [32] Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(1): 9-20.
- [33] Schmid P, Im SA, Armstrong A, et al. BEGONIA: Phase 1b/2 study of durvalumab (D) combinations in locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (TNBC)—Initial results from arm 1, d + paclitaxel (P), and arm 6, d + trastuzumab deruxtecan (T-Dxd) [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2021, 39(15): 1023-1023.
- [34] Cheng Y, Yuan X, Tian Q, et al. Preclinical profiles of SKB264, a novel anti-TROP2 antibody conjugated to topoisomerase inhibitor, demonstrated promising antitumor efficacy compared to IMMU-132[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 951589.