

• 指南解读 •

《CSCO 乳腺癌诊疗指南 2024》更新要点解读

胡 滢, 唐 鹏[△]

(陆军军医大学第一附属医院乳腺甲状腺外科, 重庆 400038)



专家简介:副主任医师, 副教授, 陆军军医大学第一附属医院乳腺甲状腺外科副主任。曾获 2016 年全国中青年乳腺癌手术视频大赛第 1 名。美国国立癌症研究所访问学者, 担任中华医学会肿瘤学分会乳腺肿瘤学组委员, 中国医师协会外科医师分会乳腺外科专家工作组委员, 中国研究型医院学会乳腺专业委员会常务委员, 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会青年专家, 中国研究型医院学会普通外科专业委员会青年委员, 中国研究型医院学会甲状旁腺及骨代谢疾病专业委员会青年委员。

[摘要] 中国临床肿瘤学会(CSCO)从 2016 年开始启动编写乳腺癌诊疗指南, 并于 2017 年正式发布, 以每年 1 次的频率进行更新, 内容涵盖广, 指南均结合我国国情, 旨在指导我国相关医务人员、研究人员、医疗及政府机构、患者及家属等更好地做好乳腺癌规范诊疗工作。该文就《CSCO 乳腺癌诊疗指南 2024》主要更新要点进行解读。

[关键词] 乳腺癌; 诊断; 治疗; 指南; 更新要点

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.11.002

中图法分类号: R737.9

文章编号: 1009-5519(2024)11-1809-05

文献标识码: A

**Interpretation on the updated points of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO)
2024 breast cancer diagnosis and treatment guidelines**

HU Ying, TANG Peng[△]

(Department of Breast and Thyroid Surgery, the First Affiliated Hospital of the Army
Military Medical University, Chongqing 400038, China)

[Abstract] The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) began to compile the guidelines for breast cancer diagnosis and treatment in 2016, and officially released them in 2017. It is updated once a year with a wide range of contents. The guidelines are combined with China's national conditions, aiming to guide the relevant medical personnel, researchers, medical and government institutions, patients and their families to do a better job in the standardized diagnosis and treatment of breast cancer. This article interpreted the main update points of CSCO 2024 guidelines for breast cancer diagnosis and treatment.

[Key words] Breast cancer; Diagnosis; Treatment; Guideline; Updated points

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤之一, 发病率在女性恶性肿瘤中排名靠前^[1], 严重危害全球女性的身心健康。目前, 通过采用包括手术治疗、化疗、放疗、内分泌治疗、靶向治疗及免疫治疗等在内的综合治疗手段, 乳腺癌已成为治疗疗效最佳的实体肿瘤。但随着治疗技术和临床研究的不断更新, 越来越多的循证医学证据可用于指导改善乳腺癌患者的治疗结局。为进一步规范我国乳腺癌诊疗行为, 提高医疗机构乳腺癌诊疗水平, 改善乳腺癌患者预后, 保障医疗质量和医疗安全, 中国临床肿瘤学会(CSCO)从 2016 年开始启动编写乳腺癌诊疗指南, 并于 2017 年正式发布, 以

每年 1 次的频率进行更新。其中《CSCO 乳腺癌诊疗指南 2024》(以下简称为《2024 版 CSCO 乳腺癌指南》)于 2024 年 4 月 26 日发布, 现就其更新要点进行解读, 以便更加迅速、更好地规范乳腺癌患者的诊疗流程, 提高乳腺癌患者的管理水平, 达到乳腺癌规范精准诊疗的目的。

1 激素受体(HR)阳性乳腺癌的诊疗

1.1 HR 阳性早期乳腺癌 继前期 MONALEESA-2 研究提供的临床证据, 证实了瑞波西利+内分泌治疗作为一线治疗方案在 HR 阳性/人表皮生长因子-2 (HER-2)阴性绝经后晚期乳腺癌患者中的疗效和安

[△] 通信作者, E-mail: tp1232000@sina.com。

全性后,其疗效促使研究者不断探索该类药物在早期辅助治疗中的应用^[2]。NATALEE 研究是一项旨在评估瑞波西利联合内分泌治疗对于存在复发风险的 HR 阳性/HER-2 阴性早期乳腺癌患者疗效的 III 期临床研究,纳入了包括淋巴结阴性在内的 II、III 期患者 [T2N0 患者需为组织学 3 级或组织学 2 级伴核蛋白 (Ki-67) $\geq 20\%$ 或基因检测高危]^[3]。有研究结果表明,与单独使用内分泌治疗相比,每天 400 mg 瑞波西利联合内分泌治疗可使患者的 3 年无疾病生存期事件风险降低 25.2% [风险比 (HR) = 0.748, 95% 可信区间 (95% CI) 0.618~0.906, $P=0.0014$]; 3 年无远处转移生存期事件风险降低 26% (HR = 0.739, 95% CI 0.603~0.905, $P=0.002$), 治疗期间患者未出现新发的不良事件。因此,《2024 版 CSCO 乳腺癌指南》提出,针对 HR 阳性乳腺癌辅助内分泌治疗策略,若在阿贝西利治疗过程中患者因不良反应无法耐受,可考虑换用瑞波西利。而对于符合 NATALEE 临床研究的患者,可以在非甾体抗炎药物基础上联合 3 年的瑞波西利治疗。

1.2 HR 阳性晚期乳腺癌

鉴于所有的 CDK4/6 抑制剂均已在国家药品监督管理局获批治疗晚期 HR 受体阳性乳腺癌适应证,并且均进入《国家医保目录 2023 版》,《2024 版 CSCO 乳腺癌指南》中关于内分泌治疗不同分层中,对 I 级推荐的 CDK4/6 抑制剂不再区分,可根据临床研究纳入人群、患者具体情况合理选择 CDK4/6 抑制剂,包括哌柏西利、阿贝西利、达尔西利、瑞波西利。

CAPitello-291 研究是一项全球、多中心、双盲、随机对照的 III 期研究^[4],旨在评估蛋白激酶 B (AKT) 抑制剂 (Capivasertib) 联合氟维司群用于芳香化酶抑制剂 (AI) 耐药的 HR 阳性/HER-2 阴性晚期乳腺癌的疗效与安全性,作为 AKT 抑制剂 + 内分泌治疗领域的首个 III 期研究,其研究结果先后在圣安东尼奥乳腺癌会议及欧洲肿瘤内科学会 (ESMO) 等国际大会上重磅公布,并于 2023 年 6 月全文发表,基于 CAPitello-291 研究结果显示, Capivasertib + 氟维司群较单药氟维司群可显著改善 AI 失败患者结局,中位无进展生存期 (mPFS) 分别为 7.2 个月和 3.6 个月 (HR = 0.60, 95% CI 0.51~0.71, $P < 0.001$), 其中在伴有或不伴有 AKT 通路异常的患者中无进展生存期 (PFS) 获益均非常显著,分别为 7.3 个月 vs. 3.1 个月 (HR = 0.50, 95% CI 0.38~0.65, $P < 0.001$) 和 7.2 个月 vs. 3.7 个月 (HR = 0.70, 95% CI 0.56~0.88, $P < 0.001$), 并且在 CDK4/6 抑制剂经治患者 (约占总人群的 70%) 中,也观察到显著的 PFS 改善。因此,《2024 版 CSCO 乳腺癌指南》在 CDK4/6 抑制剂治疗失败分层的 III 级推荐治疗中新增:对于符合临床研究入组的患者,可考虑 AKT 抑制剂 + 内分泌治疗方案。

2 HER-2 阳性乳腺癌的诊疗

2.1 皮下靶向制剂的应用

随着《“健康中国 2030”

规划纲要》从“以治病为中心”转向“以人民健康为中心”核心理念的提出,改进优化治疗方法对于乳腺癌患者意义重大。PHranceSCa 研究最初发表在 2021 年《欧洲癌症杂志》上的数据显示,针对 HER-2 阳性乳腺癌靶向治疗,相比静脉制剂,85% (95% CI 78.5%~90.2%) 的患者更倾向于选择皮下制剂^[5]。目前,曲妥珠单抗皮下制剂和曲帕双靶皮下制剂均已在我国上市,适用于 HER-2 阳性早期和转移性乳腺癌。基于 HannaH 研究^[6]及 FDChina 的研究结果,《2024 版 CSCO 乳腺癌指南》在 HER-2 阳性乳腺癌新辅助治疗、辅助治疗和晚期解救治疗部分均新增了“国内已获批的 H、P 皮下制剂”。III 期 HannaH 研究比较了 HER-2 阳性乳腺癌患者赫赛汀皮下制剂联合化疗与赫赛汀静脉制剂联合化疗在新辅助及辅助治疗中的疗效,结果提示皮下制剂和静脉制剂曲妥珠单抗的 3 年无事件生存期 (EFS) 发生率分别为 76% 和 73% (HR = 0.95, 95% CI 0.69~1.30)。皮下制剂组的 3 年总生存率为 92%, 静脉制剂组为 90% (无分层 HR = 0.76, 95% CI 0.44~1.32)^[6]。SafeHER 研究评估了 HER-2 阳性早期乳腺癌患者使用皮下制剂曲妥珠单抗联合化疗的安全性和耐受性,结果表明,与静脉制剂相比,皮下制剂并未增加不良反应发生率^[7]。而 PrefHer 研究证实了皮下制剂和静脉制剂曲妥珠单抗相互转换的安全性和耐受性^[8]。

由我国牵头的 III 期、随机对照 FDChina 临床研究,旨在针对帕妥珠单抗和曲妥珠单抗固定剂量组合皮下制剂治疗我国 HER-2 阳性早期乳腺癌患者进行评估,在公布的数据中首次分析双靶皮下制剂组第 7 周期血清药物谷浓度效果并不低于双靶静脉制剂组,与既往全球 FeDeriCa 研究^[9]结果一致,双靶皮下制剂组病理完全缓解 (pCR) 率与双靶静脉制剂组相当。且提示皮下制剂可在治疗任意阶段替代单靶或双靶静脉注射。

2.2 HER-2 阳性晚期乳腺癌

CLEOPATRA 研究是一项 III 期、随机、双盲、安慰剂对照研究,旨在比较在曲妥珠单抗联合化疗基础上,增加帕妥珠单抗是否能够进一步改善 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者的预后的安全性,前期该研究首次证明在曲妥珠单抗联合化疗基础上增加帕妥珠单抗能够改善 HER-2 阳性晚期乳腺癌的 PFS 和 OS,但不增加心脏毒性及其他毒性^[10]。经过 99 个月随访的 CLEOPATRA 研究最新结果提示:帕妥珠单抗组的中位 OS 为 57.1 个月 (95% CI 50~72), 安慰剂组的中位 OS 为 40.8 个月 (95% CI 36~48), 前者提高了 16.3 个月 (HR = 0.69, 95% CI 0.58~0.82); 帕妥珠单抗组的 8 年总生存率为 37% (95% CI 31~42), 安慰剂组为 23% (95% CI 19~28)。与多西他赛联合曲妥珠单抗单靶向治疗比较,多西他赛联合曲妥珠单抗、帕妥珠单抗双靶向治疗可明显延长 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者 PFS 和 OS。因此,对于曲妥珠单抗敏感人群首选治

疗方案推荐 THP 化疗方案(帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+紫杉醇),《2024 版 CSCO 乳腺癌指南》将其循证医学证据级别由 1B 级提高为 1A 级。

另外,我国发起的 PHILA 研究是一项全国多中心、随机、双盲、平行对照、III 期临床研究,旨在对比吡咯替尼+曲妥珠单抗+多西他赛方案与安慰剂+曲妥珠单抗+多西他赛方案一线治疗 HER-2 阳性复发/转移性乳腺癌的疗效和安全性^[11]。此研究结果显示,治疗组 mPFS 相比对照组从 10.4 个月提升至 24.3 个月($HR = 0.41, 95\% CI 0.32 \sim 0.53, P < 0.001$);亚组分析表明,无论新辅助或辅助治疗阶段是否使用过曲妥珠单抗,试验组均取得一致的 PFS 获益。PHILA 研究证明大小分子双重抑制为晚期乳腺癌患者带来了显著获益。因此在综合循证医学证据、临床实践和药物可及性后,《2024 版 CSCO 乳腺癌指南》将曲妥珠单抗+吡咯替尼方案由原来的 2A 级证据提高至 1A 级。

对于曲妥珠单抗治疗失败的人群,DESTINY-Breast03 研究探索了 HER-2 阳性晚期乳腺癌二线治疗中注射用德曲妥珠单抗(T-DXd)与恩美曲妥珠单抗(T-DM1)的“头对头”比较^[12]。数据显示,在 mPFS 方面,T-DXd 对比 T-DM1 分别为 28.8 个月与 6.8 个月($HR = 0.33, 95\% CI 0.28 \sim 0.43, P < 0.000 001$),中位 OS 仍不成熟但已展现出统计学意义的提高($HR = 0.64$)。相较于 T-DM1,T-DXd 可显著延长 PFS 和 OS;在安全性方面,T-DXd (56.4%)和 T-DM1 (51.7%)组之间大于或等于 3 级治疗相关不良事件的发生率相似。在曲妥珠单抗治疗失败后,T-DXd 较 T-DM1 可显著改善患者 PFS,疾病进展或死亡风险比下降 72%,且 T-DXd 在中国已获批适应证应用。因此,《2024 版 CSCO 乳腺癌指南》将 T-DXd 的推荐等级由 II 级提升至 I 级,而将 T-DM1 的推荐等级由 I 级变更为 II 级。考虑 T-DXd 相关研究纳入了一定比例酪氨酸激酶抑制剂(TKI)经治患者,DESTINY-Breast03 研究中 T-DXd 组患者有 16%既往接受过 TKI 的治疗,而后线 DESTINY-Breast01 研究纳入 50.5%既往接受过 TKI 治疗的患者。因此,《2024 版 CSCO 乳腺癌指南》在 TKI 治疗失败人群 II 级推荐治疗中,将 T-DXd 证据级别由 2A 调整为 1A。

抗体偶联药物治疗失败后,靶向药物如何选择是临床热点问题。T-DM1 治疗失败后,首选 T-DXd,但 T-DXd 治疗失败后如何选择,目前仍缺乏高质量的临床研究。结合真实世界数据及专家意见,《2024 版 CSCO 乳腺癌指南》新增:针对 T-DXd 治疗失败的人群,建议应根据患者的既往治疗进行选择,可考虑应用既往获益的抗 HER-2 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患者的生活质量。

3 三阴性乳腺癌的诊疗

3.1 早期三阴性乳腺癌 三阴性乳腺癌是最适合免

疫治疗的乳腺癌亚型,随着一系列循证医学证据的出现及免疫治疗药物可及性的提高,免疫治疗已经成为 PD-L1 阳性三阴性乳腺癌患者的重要选择。KEYNOTE-522 研究是首个探索帕博利珠单抗用于高危早期三阴性乳腺癌的前瞻性、随机、安慰剂对照 III 期研究,旨在比较早期三阴性乳腺癌患者中新辅助化疗联合帕博利珠单抗与单纯新辅助化疗的疗效及安全性^[13]。此研究结果显示,治疗组 pCR 率(64.8%)显著高于对照组(51.2%),差异有统计学意义($P = 0.000 55$)。根据 PD-L1 表达状态分层,结果显示,无论是否 PD-L1 阳性,治疗组患者均可获益。KEYNOTE-522 研究结果提示,对于三阴性乳腺癌患者,新辅助治疗时在 TP-AC 基础上增加 PD-1 抑制剂帕博利珠单抗,可以显著提高 pCR 率,术后继续使用帕博利珠单抗可以进一步改善患者的 EFS。另外,国内开展的多中心临床研究 cTRIO,纳入经组织学证实、未经治疗的 II~III 期三阴性乳腺癌患者,旨在评估替雷利珠单抗联合白蛋白紫杉醇和卡铂在早期三阴性乳腺癌的新辅助治疗及替雷利珠单抗辅助治疗中的疗效和安全性^[14]。结果显示,pCR 率为 56.5%,研究达到了主要终点。同样结果显示,6 个周期的 TP+PD-1 抑制剂治疗可以获得较高的 pCR 率,为患者治疗带来更多选择。基于此,《2024 版 CSCO 乳腺癌指南》在三阴性乳腺癌新辅助治疗部分新增免疫治疗推荐表格中,将 TP-AC 联合帕博利珠单抗和 TP+PD-1 抑制剂作为 1A 类证据进行 I 级推荐。另外,注释中还提出,PD-L1 表达可以作为新辅助免疫治疗获益程度的预测指标,专家认可无须根据综合阳性评分(CPS)评分决定是否使用免疫治疗。

3.2 晚期三阴性乳腺癌 既往开展的 KEYNOTE-355 研究是一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验,旨在探究帕博利珠单抗联合化疗(白蛋白结合型紫杉醇、紫杉醇或吉西他滨联合卡铂),对比对照组(安慰剂联合化疗方案)在未经治疗的局部复发不能手术或转移性三阴性乳腺癌患者中的疗效及安全性^[15]。结果显示,无论是意向治疗人群(ITT),还是 PD-L1 子集中的患者,治疗组均显著改善了 PFS 与 OS。提示免疫检查点抑制剂在晚期三阴性乳腺癌患者中具有潜在应用价值。但鉴于既往免疫检查点抑制剂在我国尚未获批应用于乳腺癌适应证,因此既往仅鼓励患者积极参加临床研究。而在我国一项随机、双盲、III 期的 TORCHLIGHT 研究中,探究了特瑞普利单抗联合白蛋白紫杉醇对比安慰剂联合白蛋白紫杉醇在转移性或复发性三阴性乳腺癌患者中的疗效及安全性,研究结果显示,特瑞普利单抗联合化疗可显著改善 PD-L1 阳性(CPS ≥ 1 分)患者的 PFS,且无论患者 PD-L1 表达如何,均有明显的 OS 获益趋势^[16]。因此,在三阴性晚期乳腺癌解救治疗中,《2024 版 CSCO 乳腺癌指南》也新增解救治疗+免疫治疗表格,在紫杉类治疗敏感人群中,白蛋白紫杉醇+PD-1

抑制剂为 I 级推荐,紫杉醇+PD-1 抑制剂、GP+PD-1 抑制剂和其他化疗+PD-1 抑制剂作为 II 级推荐;在紫杉类治疗失败人群中,GP+PD-1 抑制剂为 I 类推荐,其他化疗+PD-1 抑制剂为 II 类推荐。并且基于 TORCHLIGHT 研究结果,专家组认可在临床实践中 CPS \geq 1 分即可使用免疫治疗。

4 HER-2 低表达晚期乳腺癌的诊疗

HER-2 低表达是指 HER-2 免疫组织化学(IHC) 1+或者 IHC 2+且原位杂交阴性。此类患者占总体乳腺癌患者的 45%~55%,在 HR 阳性患者中比例更高。既往 HER-2 低表达患者的治疗均参照三阴性乳腺癌和激素受体阳性乳腺癌的部分进行推荐。但鉴于 HER-2 低表达相较 HER-2 零表达的生存预后和对多种疗法效果存在一定差异,临床应重视对 HER-2 低表达此类患者的识别。HER-2 标准化检测与结果判定是进行精准地抗 HER-2 治疗的前提。对于新诊断的乳腺癌,需要进行标准的 HER-2 检测;对于复发转移病灶,尽可能获取组织;进行 HER-2 判读时,应当严格界定 HER-2 低表达。鉴于此,《2024 版 CSCO 乳腺癌指南》新增 HER-2 低表达晚期乳腺癌解救治疗章节。

4.1 HR 阳性 HER-2 低表达 《2024 版 CSCO 乳腺癌指南》提出:在 CDK4/6 抑制剂未经治患者中,内分泌+CDK4/6 抑制剂为 I 级推荐(1A 级)。首个针对 HER-2 低表达转移性乳腺癌患者取得阳性结果的 III 期临床试验 DESTINY-Breast04 研究,对比了 T-DXd 与医生选择的化疗方案(TPC,卡培他滨、艾立布林、吉西他滨、紫杉醇或白蛋白结合型紫杉醇)的疗效,2023 年 ESMO 大会更新了 DESTINY-Breast04 研究延长随访的最新疗效和安全性结果,截至 2023 年 3 月 1 日,中位随访时间为 32 个月^[17]。研究最新 OS 数据显示,在 HR 阳性队列研究患者中,T-DXd 组中位 OS 达 23.9 个月,而 TPC 组为 17.6 个月($HR=0.69, P=0.003$);总人群中,两组中位 OS 分别为 23.4 个月和 16.8 个月($HR=0.69, P=0.001$);在 HR 阳性队列研究和总人群中,整体 OS 获益与首次分析结果一致,与接受 TPC 的患者相比,接受 T-DXd 的患者死亡风险降低了 31%。因此,《2024 版 CSCO 乳腺癌指南》在 CDK4/6 抑制剂经治人群中,将 T-DXd 作为首选 II 级推荐方案(1A 级),化疗和其他内分泌治疗也作为可选的 II 级推荐方案(2A 级)。

基于前期 ASCENT 研究结果,戈沙妥珠单抗作为 Trop-2 抗体缀合药物,已获批用于治疗晚期三阴性乳腺癌^[18]。而 TROPiCS-02 III 期临床研究旨在对比单药化疗和戈沙妥珠单抗治疗 HR 阳性/HER-2 阴性转移性乳腺癌的疗效,结果提示,与化疗相比,接受戈沙妥珠单抗治疗的患者 OS 得到显著改善,OS 延长 3.2 个月($HR=0.79, 95\%CI 0.65\sim 0.96$),总死亡风险降低 11%。戈沙妥珠单抗组患者 12 个月 OS 率为 61%(95%CI 55~66),化疗组患者 12 个月 OS

率为 47%(95%CI 41~53),整体来看,戈沙妥珠单抗组 12、18、24 个月的 OS 率均高于化疗组^[19]。在 HER-2 低表达和 HER-2 不表达患者中,戈沙妥珠单抗均能显著延长 PFS。因此,《2024 版 CSCO 乳腺癌指南》将戈沙妥珠单抗列为 III 级推荐(2A)。

4.2 HR 阴性 HER-2 低表达 而在 HR 阴性 HER-2 低表达患者中,一线治疗仍参照三阴性乳腺癌,推荐化疗或化疗联合免疫治疗;一线治疗失败后应首选抗体偶联药物,如戈沙妥珠单抗或 T-DXd。在单药基础上,多个临床研究探索了抗体偶联药物联合其他治疗的可行性,BEGONIA 研究中的队列 7 研究探索了 Dato-DXd 联合度伐利尤单抗,结果显示客观缓解率可达 79%,表现可控的安全性和高且持久的药物治疗有效性^[20]。一项 II 期研究探索了 SKB264 对三阴性乳腺癌患者的治疗作用,其中,89.8%的患者入组前接受过大于或等于三线针对转移性乳腺癌的治疗,结果提示 SKB264 的中位 PFS 可达 5.7 个月,具有良好的应用前景^[21]。提示抗体偶联药物治疗后,包括 PARP 抑制剂(BRCA1/2 突变者)、抗血管生成药物等,都可以成为这类患者的可选方案。

5 骨转移乳腺癌

Denosumab(地诺单抗,又称 AMC-162)是一种针对人类核因子- κ B 受体激活因子配体的高亲和力和特异性的人源化单克隆抗体,通过抑制成骨细胞的成熟、分化和功能,减少骨吸收和破坏,增加骨矿物质密度。然而,AMC-162 的价格和可获得性限制了其在发展中国家和经济困难地区的应用。2024 年初,发表于 *JAMA Oncol*, 由我国牵头的多中心随机、双盲、III 期临床研究中报道了一种名为 MW032 的 AMC-162 生物仿制药,这项研究旨在评估 MW032 与 AMC-162 在治疗实体瘤相关骨转移方面的效果是否等同^[22]。研究证实了 MW032 与原研药物在实体瘤骨转移患者中的有效性、安全性及群体药代动力学的相似性,因此,《2024 版 CSCO 乳腺癌指南》在注释骨改良药物注意事项中,新增地舒单抗生物类似药的推荐。

6 小 结

《2024 版 CSCO 乳腺癌指南》在 2023 版基础上进行了修订,既有根据全球最新循证医学证据做出的变更,也有根据我国实际国情做出的调整,是一个综合了最新科学研究、临床试验及基本国情的循证诊疗指南。《2024 版 CSCO 乳腺癌指南》更加强调“以疾病为中心”及“个体化治疗”,内容更加丰富及实用。并且值得注意的是,越来越多由我国牵头的大宗临床研究数据作为循证医学证据影响了国际乳腺癌诊治标准,我国临床研究数据质量的提升不仅源自临床试验本身,更得益于我国乳腺肿瘤医生的不懈努力及医药创新行业的发展。

参考文献

[1] SIEGEL R L, Giaquinto AN and jemal a(2024)

- cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(1):12-49.
- [2] SLAMON D J, NEVEN P, CHIA S, et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial; Updated overall survival[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(8):1015-1024.
- [3] SLAMON D, LIPATOV O, NOWECKI Z, et al. Ribociclib plus endocrine therapy in early breast cancer [J]. *N Eng J Med*, 2024, 390(12), 1080-1091.
- [4] TURNER N C, OLIVEIRA M, HOWELL S J, et al. Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer [J]. *N Eng J Med*, 2023, 388(22):2058-2070.
- [5] O'SHAUGHNESSY J, SOUSA S, CRUZ J, et al. Preference for the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer (PHranceSCa): A randomised, open-label phase II study [J]. *Eur J Cancer*, 2021, 152:223-232.
- [6] JACKISCH C, HEGG R, STROYAKOVSKIY D, et al. (2016) 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]. *Eur J Cancer*, 2016, 62:62-75.
- [7] GLIGOROV J, PIVOT X, ATASEVEN B, et al. Safety and efficacy of adjuvant subcutaneous trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer; Final results of the SafeHER study [J]. *Breast*, 2022, 64:151-158.
- [8] GLIGOROV J, CURIGLIANO G, MÜLLER V, et al. (2017) Switching between intravenous and subcutaneous trastuzumab; Safety results from the PrefHer trial [J]. *Breast*, 2017, 34:89-95.
- [9] TAN A R, IM S-A, 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.
- [10] SWAIN S M, MILES D, KIM S-B, et al. (2020) Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEO-PATRA): End-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(4):519-530.
- [11] 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.
- [12] HURVITZ SA, 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.
- [13] SCHMID P, CORTES J, PUSZTAI L, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(9):810-821.
- [14] 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, 41:602.
- [15] CORTES J, RUGO H S, CESCONE D W, et al. (2022) Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(3):217-226.
- [16] JIANG Z, OUYANG Q, SUN T, et al. (2024) 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.
- [17] 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.
- [18] BARDIA A, TOLANEY S M, PUNIE K, et al. Biomarker analyses in the phase III ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(9):1148-1156.
- [19] RUGO H S, 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. (下转第 1822 页)

- Bel-7404 细胞放疗增敏作用及其可能的机制 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2017, 24(4): 395-399.
- [14] 李文艳, 姚明辉, 鲁映青. 大豆异黄酮对人肝癌细胞生长和 H22 荷瘤鼠免疫功能的影响 [J]. 中国临床药学杂志, 2006, 11(6): 345-349.
- [15] 李翀, 唐纯娜, 贺更生. 金雀异黄素下调 Gli1 表达抑制 MHCC97H 细胞系肝癌干细胞样细胞侵袭 [J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2014, 11(4): 1-3.
- [16] 姜婧, 颜宏利, 杜爱英, 等. 金雀异黄素对肝癌 Bel-7404 细胞放疗增敏作用及其可能的机制 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2017, 24(4): 395-399.
- [17] 吕春秀. 金雀异黄素对小鼠人肝癌 HepG₂ 细胞移植瘤的抑制作用及其机制的实验研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2011.
- [18] 刘晟男, 钱甜甜, 郎慧玲, 等. 抑制 JNK 通路对染料木黄酮诱导肝癌 MHCC97-L 细胞凋亡及 caspase-3 和 caspase-9 活性的影响 [J]. 中国医药导报, 2019, 16(36): 19-23.
- [19] WANG X, PAN C X, GONG J Y, et al. Enhancing the enrichment of pharmacophore-based target prediction for the polypharmacological profiles of drugs [J]. J Chem Inf Model, 2016, 56(6): 1175-1183.
- [20] WANG X, SHEN Y H, WANG S W, et al. PharmMapper 2017 update: A web server for potential drug target identification with a comprehensive target pharmacophore database [J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45(W1): W356-W360.
- [21] XUE Q, LIU X, RUSSELL P, et al. Evaluation of the binding performance of flavonoids to estrogen receptor alpha by autodock, autodock vina and surflex-dock [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2022, 233: 113323.
- [22] TANCHUK V Y, TANIN V O, VOVK A I, et al. A new scoring function for molecular docking based on autodock and autodock vina [J]. Curr Drug Discov Technol, 2015, 12(3): 170-178.
- [23] YANG H, VAN DER STEL W, LEE R, et al. Dynamic modeling of mitochondrial membrane potential upon exposure to mitochondrial inhibitors [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 679407.
- [24] JISO A, DEMUTH P, BACHOWSKY M, et al. Natural merosquiterpenes activate the DNA damage response via DNA strand break formation and trigger apoptotic cell death in p53-wild-type and mutant colorectal cancer [J]. Cancers(Basel), 2021, 13(13): 3282.
- [25] WANG Q X, FENG J G, TANG L N. Non-Coding RNA related to MAPK signaling pathway in liver cancer [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(19): 11908.
- [26] WANG K, SHI J H, GAO J, et al. Arachidonic acid metabolism CYP450 pathway is deregulated in hepatocellular carcinoma and associated with microvascular invasion [J]. Cell Biol Int, 2024, 48(1): 31-45.
- [27] MATSUSHIMA-NISHIWAKI R, YAMADA N, HATTORI Y, et al. SERMs (selective estrogen receptor modulator), acting as estrogen receptor β agonists in hepatocellular carcinoma cells, inhibit the transforming growth factor- α -induced migration via specific inhibition of AKT signaling pathway [J]. PLoS One, 2022, 17(1): e0262485.

(收稿日期: 2023-10-26 修回日期: 2024-03-21)

(上接第 1813 页)

- [20] SCHMID P, JUNG K, WYSOCKI P, et al. Dato-potamab deruxtecan (Dato-DXd) + durvalumab (D) as first-line (1L) treatment for unresectable locally advanced metastatic triple-negative breast cancer (a/mTNBC): Initial results from BEGON-IA, a phase I b/II study [J]. Ann Oncol, 2022; S199.
- [21] YING Y M, WU X H, OUYANG Q C, et al. Efficacy and safety of SKB264 for previously treated metastatic triple negative breast cancer in Phase 2 study [J]. Cancer Res, 2023, 83: OT1-03-02.
- [22] ZHANG S, YIN Y, XIONG H, et al. Efficacy, safety, and population pharmacokinetics of MW032 compared with denosumab for solid tumor-related bone metastases: A randomized, double-blind, phase 3 equivalence trial [J]. JAMA Oncol, 2024, 10: 448-455.

(收稿日期: 2024-04-15 修回日期: 2024-05-17)