

DOI : 10.12151/JMCM.2024.01-08



2023年度乳腺癌治疗新进展

吴云, 魏雨涵, 马飞 (国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院 肿瘤内科, 北京 100021)

【摘要】 本文对2023年度乳腺癌化疗、靶向治疗、内分泌治疗和免疫治疗的最新进展进行总结, 并对乳腺癌未来治疗的研究方向进行展望, 旨在更好地指导乳腺癌个体化精准治疗, 改善患者的预后, 提高患者的生活质量。

【关键词】 乳腺癌; 化疗; 靶向治疗; 内分泌治疗; 免疫治疗

New progress in breast cancer treatment in 2023

Wu Yun, Wei Yuhan, Ma Fei (Department of Medical Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

Corresponding author: Ma Fei, E-mail: drmafei@126.com

【Abstract】 This article summarizes the annual progress of breast cancer treatment in 2023, including chemotherapy, targeted therapy, endocrine therapy and immunotherapy. In addition, future research directions for breast cancer are discussed in order to better guide individualized precise treatment, improve the prognosis of breast cancer patients, and enhance their quality of life.

【Keywords】 Breast cancer; Chemotherapy; Target therapy; Endocrine therapy; Immunotherapy

最新癌症统计数据显示, 我国乳腺癌每年新发病例约41.6万, 死亡人数为11.7万, 位居女性恶性肿瘤新发病例的首位, 严重危害女性生命健康^[1]。随着乳腺癌治疗药物的更新和基于分子分型的精准诊疗模式的建立, 乳腺癌综合诊疗水平逐年提升, 5年生存率已达90%^[2]。近年来, 随着多组学测序技术的蓬勃发展, 乳腺癌治疗也进入了以精准医学理念指导下的新发展模式, 同时兼顾疗效与安全性, 并提高患者的生活质量。本文将从化疗、靶向治疗、内分泌治疗和免疫治疗等方面总结2023年度乳腺癌领域的重大进展, 并对乳腺癌未来治疗的研究方向进行展望, 以期更好地指导乳腺癌个体化治疗。

1 化疗

目前, 虽然乳腺癌治疗方式已从化疗为主发展到以分子分型为基础的个体化精准治疗时代, 但因化疗能够显著延长患者生存时间、改善患者预后, 在乳腺癌综合治疗中仍占据重要地位, 例如: 卡培他滨耐受性良好、毒性可控, 是乳腺癌常用的化疗

药物。然而, 化疗耐药、药物相关毒性及耐受性欠佳等问题仍亟待解决。目前临床研究仍在探索卡培他滨最佳治疗模式, 包括剂量、剂型及药物组合等。2023年美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 年会上报道的X-7/7试验比较了固定剂量卡培他滨 (FD-7/7组: 1 500 mg, 2次/d, 给药7 d, 停药7 d) 与美国食品药品监督管理局批准的标准方案 (SD-14/7组: 1 250 mg/m², 2次/d, 给药14 d, 停药7 d) 的疗效和安全性, 结果显示, 与SD-14/7组相比时, FD-7/7组具有相似的无进展生存 (progress free survive, PFS)、总生存 (overall survival, OS) 时间和客观缓解率 (objective response rate, ORR); SD-14/7组中27.4%的患者出现3、4级治疗相关不良事件 (treatment-related adverse events, TRAEs), FD-7/7组仅11.3% ($P = 0.02$)^[3]。该研究证实卡培他滨在总体剂量强度下调的情况下仍可保证疗效且毒性较小, 这也为固定剂量卡培他滨增加了新的循证医学证据。

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程重大协同创新项目 (2021-I2M-1-014)

通信作者: 马飞 E-mail: drmafei@126.com

吴云和魏雨涵为并列第一作者

艾立布林是一种新型微管抑制剂，由于其独特的结合位点，使其对紫杉类等化疗药物耐药的转移性乳腺癌（metastatic breast cancer, MBC）患者仍然显示出良好的疗效^[4-5]。2023年ASCO年会上报道了一项评估足量艾立布林（1.4 mg/m²）联合吉西他滨（1.0 g/m²）治疗≥二线且人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor -2, HER-2）阴性MBC患者疗效和安全性的多中心、单臂Ⅱ期临床研究^[6]。该研究纳入了54例既往接受过蒽环和紫杉类药物化疗且中位化疗线数为三的患者，结果显示艾立布林联合吉西他滨治疗MBC的中位PFS时间为7.7个月，ORR为40.7%，疾病控制率（disease control rate, DCR）为66.7%；最常见的3、4级TRAEs包括白细胞减少（35.2%）、贫血（18.6%）和血小板减少（9.4%），未观察到治疗相关的死亡病例。以上研究结果提示足量艾立布林联合吉西他滨方案的疗效确切且安全可靠。

2 靶向治疗

2.1 抗HER-2靶向治疗

HER-2阳性乳腺癌占有所有乳腺癌的15%~20%，具有侵袭性强、预后差等特点。近几十年，HER-2靶向治疗显著改善了HER-2阳性乳腺癌预后，如曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、抗体偶联药物和酪氨酸激酶抑制剂（如拉帕替尼、奈拉替尼、吡咯替尼、图卡替尼）。但现有抗HER-2治疗疗效仍较有限，仍需持续探索更优的治疗策略。据统计，45%~55%乳腺癌为HER-2低表达，无法从传统的抗HER-2靶向治疗中获益。德曲妥珠单抗（trastuzumab deruxtecan, T-DXd）的出现，改变了HER-2低表达乳腺癌的治疗前景。

2.1.1 新辅助治疗 KN026是一种新型双特异性抗体，可以靶向HER-2细胞外结构域Ⅱ（帕妥珠单抗结合位点）和Ⅳ（曲妥珠单抗结合位点），其抗肿瘤活性与曲妥珠单抗与帕妥珠单抗联合使用相似或更好^[7]。2023年欧洲肿瘤内科学会（European Society for Medical Oncology, ESMO）年会上公布了KN026联合多西他赛新辅助治疗HER-2阳性的早期或局部晚期乳腺癌患者Ⅱ期单臂临床研究的结果，其中HER-2阳性患者中总体病理完全缓解（pathology complete remission, pCR）率为56.7%（17/30），ORR达到90%（27/30），最常见的≥3级TRAEs为

中性粒细胞减少（15/30，50%）、淋巴细胞计数减少（3/30，10%）^[8]。该研究证实KN026联合多西他赛新辅助治疗HER-2阳性的早期或局部晚期乳腺癌患者，具有良好的临床疗效，安全性可接受且可控，但仍需大规模随机对照试验进一步验证。

2.1.2 HER-2阳性晚期乳腺癌 2023年ESMO年会上公布了KN026联合多西他赛一线治疗HER-2阳性的复发或转移性乳腺癌患者疗效和安全性的2年随访数据，57例HER-2阳性患者ORR为76.4%，中位缓解持续时间为26.8个月，中位PFS时间为26.9个月，24个月OS率为84.2%；≥3级TRAEs发生率为40.4%（23/57）^[9]。该研究证实KN026联合多西他赛作为HER-2阳性晚期乳腺癌的一线治疗方案具有良好的临床获益，且耐受性良好，但仍需大规模的Ⅲ期研究来验证疗效和安全性。目前一项以曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和多西他赛联合方案为对照组的Ⅲ期NCT05838066研究正在进行，以进一步探索KN026的疗效和安全性。

以曲妥珠单抗为代表的抗HER-2治疗显著改善了HER-2阳性乳腺癌患者的预后，但约10% HER-2阳性的乳腺癌患者表现出曲妥珠单抗原发性耐药，这类患者常常预后较差。吡咯替尼是一种不可逆泛ErbB受体酪氨酸激酶抑制剂，其用于一线及二线治疗HER-2阳性MBC均显示出卓越的疗效^[10-11]。Ⅱ期PICTURE研究报道了吡咯替尼联合卡培他滨在曲妥珠单抗耐药、HER-2阳性的100例晚期乳腺癌的疗效，结果显示吡咯替尼联合卡培他滨的中位PFS时间达11.8个月，中位OS时间达41.7个月；未发现新的安全信号^[12-13]。该研究支持吡咯替尼联合卡培他滨有望成为曲妥珠单抗原发性耐药、HER-2阳性的乳腺癌患者新的治疗选择。

2.1.3 HER-2低表达晚期乳腺癌 T-DXd是一种靶向HER-2的新型抗体偶联药物，由抗HER-2抗体、可裂解连接子和拓扑异构酶Ⅰ抑制剂组成^[14]。更高的药物抗体比（8：1）和旁观者效应使其在HER-2低表达乳腺癌中具有良好疗效。DESTINY-Breast 04是首个证实T-DXd在HER-2低表达转移性乳腺癌治疗领域取得阳性结果的Ⅲ期临床试验，2023年ESMO年会上报道了长达32个月中位随访时间的最新生存结果^[15]。该研究中激素受体（hormone receptor, HR）阳性患者T-DXd组与医生选择的化

疗组中位PFS时间分别为9.6个月和4.2个月 ($HR = 0.37$), 中位OS时间分别为23.9个月和17.6个月 ($HR = 0.69$), T-DXd组患者死亡风险可显著降低31%; 总体患者, T-DXd组相较于化疗组中位PFS时间延长4.6个月 (8.8个月: 4.2个月, $HR = 0.36$), 中位OS时间延长6.1个月 (22.9个月: 16.8个月, $HR = 0.69$)^[16]。此次更新结果显示, 无论HR状态如何, T-DXd治疗组相较于化疗组整体生存获益与首次分析结果保持一致; T-DXd未出现新诊断的安全性事件, 提示其长期安全性可控; 与化疗组相比, 无论固有亚型、*ESR1*突变、*PIK3CA*突变或已知的细胞周期蛋白依赖性激酶4/6 (cyclin-dependent kinase 4 and 6, CDK4/6) 抑制剂耐药标志物状态如何, T-DXd均具有显著的一致性临床获益^[16]。此次随访数据的更新再次肯定了T-DXd的持续生存获益以及长期的安全性, 奠定了T-DXd在HER-2低表达乳腺癌中的标准治疗地位。

2.1.4 乳腺癌脑转移 30% ~ 50%的晚期乳腺癌患者伴有脑转移, 其中HER-2阳性乳腺癌相比其他分子亚型更易发生脑转移, 高达50% HER-2阳性的晚期乳腺癌患者在疾病进展中发生脑转移。乳腺癌脑转移患者整体预后较差, 且严重影响生活质量, 是晚期乳腺癌治疗的最大挑战之一。2023年ESMO年会上汇总分析了DESTINY-Breast 01、DESTINY-Breast 02和DESTINY-Breast 03研究中T-DXd治疗HER-2阳性伴脑转移乳腺癌患者的疗效和安全性, 结果显示, 在经治或稳定的脑转移患者中, T-DXd组和对照组的颅内ORR分别为45.2%和27.6%, 中位中枢神经系统PFS时间分别为12.3个月和8.7个月; 在未经治疗或活动性脑转移患者中, T-DXd组的颅内ORR优于对照组 (45.5% : 12.0%), 并明显延长了中位中枢神经系统PFS时间 (18.5个月: 4.0个月, $HR = 0.19$); T-DXd治疗脑转移患者中TRAEs的发生率与对照组相似, 分别为94.5%和94.0%^[17]。这些数据证实了T-DXd在脑转移中的显著疗效和可控的安全性。此次ESMO年会上DESTINY-Breast 04研究的T-DXd治疗HER-2低表达乳腺癌伴基线无症状脑转移患者的颅内疗效结果被报道, 与化疗组相比, T-DXd组颅内疗效显著提高 (颅内ORR为25% : 0), 中位中枢神经系统PFS时间达到9.7个月^[18]。这一研究为HER-2低表达乳腺癌脑转移的

治疗提供了新的治疗选择。

2.2 抗人滋养层细胞表面抗原2 (human trophoblast cell-surface antigen 2, Trop-2) 靶向治疗

Trop-2是一种跨膜钙信号转导子, 与肿瘤进展和预后不良有关。Trop-2在多种实体瘤中高表达, 其中乳腺癌高表达比例约为78%, 三阴性乳腺癌 (triple negative breast cancer, TNBC) 中高达95%^[19]。目前Trop-2已经成为乳腺癌领域抗体偶联药物研发的重要靶点。戈沙妥珠单抗 (sacituzumab govitecan, SG) 是由抗Trop-2人源单克隆抗体与细胞毒性代谢物SN-38偶联而成的新型抗体偶联药物^[20], 已获批适用于既往接受过 \geq 一线治疗的转移性TNBC患者。随机对照III期TROPiCS-02研究旨在探索SG在接受过内分泌治疗、CDK4/6抑制剂及二、三、四线化疗的HR阳性、HER-2阴性的转移性乳腺癌患者的疗效与安全性, 其最终分析结果显示, SG组与化疗组相比, 中位OS时间显著延长 (14.4个月: 11.2个月, $HR = 0.79$, $P = 0.020$), 总死亡风险显著减少21%; 与既往研究一致, SG组并未出现新的安全信号。事后分析表明, 与化疗组相比, 无论Trop-2表达水平与既往治疗线数如何, SG组均可改善HR阳性、HER-2阴性转移性乳腺癌患者的预后^[21-22]。这些数据支持SG成为此类患者的治疗新选择。

datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) 是一种靶向Trop2的新型抗体偶联药物, 由抗Trop2单抗与载荷DXd偶联而成^[23]。2023年ESMO年会首次发布了随机对照III期TROPION-Breast 01研究数据, 研究终点为PFS和OS, 旨在探索Dato-DXd后线治疗HR阳性、HER-2阴性MBC患者的疗效与安全性^[24]。该研究结果显示, 与化疗组相比, Dato-DXd组的中位PFS时间显著延长 (6.9个月: 4.9个月, $HR = 0.63$, $P < 0.0001$), 进展或死亡风险显著减少37%; 亚组分析结果显示, 无论患者年龄、既往化疗线数、是否CDK4/6抑制剂经治, 患者均表现出与整体人群一致的PFS获益, OS数据尚未成熟, 但Dato-DXd组已显示出获益趋势 ($HR = 0.84$); Dato-DXd组与化疗组 \geq 3级TRAEs发生率分别为21%和45%, Dato-DXd组并未出现新的安全信号。TROPION-Breast 01研究是Dato-DXd在乳腺癌领域的首个III期临床研究, 结果证实了Dato-DXd良好的抗肿瘤活性和可控的安全性, 提示Dato-DXd可

为HR阳性、HER-2阴性的晚期乳腺癌患者提供新的治疗选择。

SKB264是一种靶向Trop-2的抗体偶联药物，由人源化抗Trop-2单抗通过稳定性经过优化的CL2A连接子与细胞毒素T030（拓扑异构酶 I 抑制剂）结合而成，药物抗体比平均高达7.4 : 1。2023年ESMO年会上公布的一项 I 和 II 期、单组、篮子试验显示SKB264治疗经治HR阳性、HER-2阴性MBC的ORR为36.8%，DCR为89.5%，6个月持续缓解率为80%，中位PFS时间为11.1个月^[25]。这提示SKB264具有可控的安全性和良好的疗效，因此SKB264在中国被认定为突破性疗法，应用于既往接受过至少二线化疗的局部晚期或转移性HR阳性、HER-2阴性乳腺癌患者。

3 内分泌治疗

乳腺癌中HR阳性的患者约占80%。经过诸多临床实践的验证，及其广泛的药物可及性和良好的患者依从性，内分泌治疗已成为早期及晚期HR阳性的乳腺癌综合治疗的基石。近年来，以CDK4/6抑制剂为代表的靶向联合内分泌治疗模式开创了早期及晚期HR阳性、HER-2阴性乳腺癌诊疗的新格局，成为了HR阳性、HER-2阴性乳腺癌患者治疗的新标准。然而，关于内分泌治疗，仍有诸多问题亟待解决，2023年多项公布的临床试验对这些问题进行了进一步的探索。

3.1 早期内分泌治疗

MonarchE研究是首个在HR阳性、HER-2阴性高复发风险早期乳腺癌辅助治疗中获得阳性结果的III期临床研究，证实了CDK4/6抑制剂阿贝西利联合内分泌疗法对于HR阳性、HER-2阴性、淋巴结阳性的高危型早期乳腺癌患者的辅助治疗在无侵袭性疾病生存（invasive disease-free survival, iDFS）时间的持续获益和可耐受的安全性^[26]。2023年ESMO年会上进一步公布了其5年随访的里程碑式结果，相较内分泌治疗，接受阿贝西利联合内分泌治疗的患者5年iDFS率绝对获益达到7.6%，iDFS事件风险显著降低32%^[27]。该结果显示出了阿贝西利联合内分泌治疗带来的持续获益，进一步夯实了阿贝西利的标准辅助治疗地位，为这部分患者带来更多临床治愈的机会。

NATALEE研究评价了在早期HR阳性、HER-2

阴性乳腺癌中使用瑞波西利联合非甾体类芳香化酶抑制剂（nonsteroidal aromatase inhibitors, NSAI）的疗效和安全性，共纳入5 101例具有复发风险的II期或III期乳腺癌患者，2023年ASCO年会上报道了其研究终点，与单独使用内分泌治疗相比，瑞波西利联合内分泌治疗可使患者的3年iDFS事件风险降低25.2%；3年无远处疾病生存事件风险降低26%；起始剂量为400 mg的3年瑞波西利治疗方案耐受性良好，无新的安全性信号^[28]。2023年ESMO年会上进一步公布了其关键亚组分析结果：在所有临床相关亚组（包括疾病分期、淋巴结转移情况、既往是否接受或化疗、是否绝经、年龄等）中，瑞波西利联合NSAI对比NSAI单药的iDFS获益是一致的，联合治疗组始终具有更明显的iDFS获益，与在整体人群中观察到的结果一致；淋巴结阴性亚组中，瑞波西利组iDFS为94%，内分泌治疗组仅为89%，说明瑞波西利可显著改善淋巴结阴性患者的生存时间^[29]。这一研究结果进一步支持瑞波西利联合NSAI作为II、III期（包括淋巴结阴性疾病患者）HR阳性、HER-2阴性的早期乳腺癌患者的治疗新选择。

3.2 晚期内分泌治疗

尽管目前大多数国际指南建议一线使用CDK4/6抑制剂，然而与二线使用相比，长期毒性和成本也会相应增加。目前尚缺乏一线治疗优于二线治疗的证据。2023年ASCO年会上报道了一项由研究者发起的随机III期SONIA试验，用于评估在内分泌治疗中增加CDK4/6抑制剂治疗HR阳性、HER-2阴性的晚期乳腺癌患者的最佳时机^[30]。该研究将入组患者按1 : 1随机分配：第1组在一线接受NSAI + CDK4/6抑制剂，二线接受氟维司群；第2组在一线接受NSAI，二线接受CDK4/6抑制剂 + 氟维司群。该研究主要终点为二线治疗后的中位中枢神经系统PFS时间，次要终点包括中位OS时间、安全性、生活质量和成本效益。该研究结果显示，在中位随访37.3个月时，两组患者亚组1的中位PFS时间分别为24.7个月和16.1个月（ $HR = 0.59, P < 0.0001$ ），亚组2的中位PFS时间分别为31.0个月和26.8个月（ $HR = 0.87, P = 0.01$ ）；中位OS时间两组相近（ $HR = 0.98, P = 0.83$ ）。对亚组2的PFS分析显示，既往未接受新辅助治疗、初诊晚期、未发生内脏转移、仅发生骨转移以及接受哌柏西利的患者显示出

一线治疗中更明显的获益趋势；一线治疗组较二线治疗组多发生了42%的 ≥ 3 级TRAEs。该研究表明，在HR阳性、HER-2阴性的晚期乳腺癌患者中，一线使用CDK4/6抑制剂+内分泌治疗与二线使用相比，疗效改善无改善并增加毒性和治疗费用。然而，对于该研究的结论，尚存在一定的争议，有待进一步的研究证实。

此外，虽然CDK4/6抑制剂与内分泌治疗联合治疗已成为内分泌敏感型HR阳性、HER-2阴性的晚期乳腺癌患者的标准一线治疗，但CDK4/6抑制剂进展后的最佳治疗仍然是未知的。PALMIRA试验探索了哌柏西利的跨线使用是否能提高HR阳性、HER-2阴性的晚期乳腺癌患者二线治疗的抗肿瘤活性^[31]。该研究共纳入了198例在一线使用哌柏西利联合内分泌治疗后发生疾病进展的HR阳性、HER-2阴性的晚期乳腺癌患者，按照2：1的比例被随机分配至联合治疗组（哌柏西利联合二线内分泌治疗）和单独治疗组（单独二线内分泌治疗）；中位随访了8.7个月后，联合治疗组和单独治疗组的中位PFS时间分别为4.2个月和3.6个月（ $HR = 0.8$, $P = 0.206$ ），这与所有分层亚组的结果一致；联合治疗组和单独治疗组的6个月PFS率分别为40.9%和28.6%；在138例病灶可评估的患者中，联合治疗组和单独治疗组的ORR（6.4%：2.3%）和临床获益率（33.0%：29.5%）均相近，联合治疗组比单独治疗组的3、4级TRAEs发生率更高，无新的安全性信号出现。该研究提示，对于HR阳性、HER-2阴性晚期的乳腺癌患者，在先前使用以哌柏西利为基础的治疗进展后，哌柏西利维持治疗联合二线内分泌治疗并未显著提升PFS。

2023年ASCO年会上报道了III期LEONARDA-1临床研究，评估CDK4/6抑制剂lerociclib联合氟维司群（联合组）对比氟维司群单药（单药组）治疗既往接受内分泌治疗后疾病进展的HR阳性、HER-2阴性的局晚期或转移性乳腺癌患者的有效性和安全性^[32]。该研究共入组275例患者，截至数据收集时，联合组和单药组的中位PFS时间分别为11.07个月和5.49个月（ $HR = 0.458$, $P < 0.001$ ），联合组ORR为26.9%、完全缓解率为2.5%，显著高于单药组的9.9%和0，且联合组中绝经前或围绝经期患者与绝经后患者观察到的获益一致；联

合组与单药组最常见的TRAEs为中性粒细胞减少（90.5%：4.3%）、白细胞减少（86.9%：6.5%）、贫血（34.3%：10.1%）、血小板减少（19.7%：3.6%）以及腹泻（19.7%：3.6%），联合组46.7%患者发生3、4级TRAEs，而单药组未发生 ≥ 3 级TRAEs，且两组均未发生 ≥ 3 级的严重腹泻事件。该研究证实，对于内分泌耐药的HR阳性、HER-2阴性的晚期乳腺癌患者，使用来罗西利联合氟维司群疗法可显著改善患者的疗效，安全性及耐受性均在可控范围。

此外，虽然既往III期研究证明在内分泌治疗（芳香化酶抑制剂或氟维司群）中加入哌柏西利，可以延长患者的PFS时间。然而，哌柏西利与他莫昔芬的联合使用对于不同绝经状态患者的疗效和安全性仍有待探索。2023年ASCO年会上公布了一项随机、双盲III期临床研究（NCCH1607/PATHWAY试验）的主要结果，探索哌柏西利+他莫昔芬+戈舍瑞林治疗HR阳性、HER-2阴性的晚期乳腺癌亚洲患者的疗效与安全性^[33]。该研究入组患者1：1随机分配接受哌柏西利或安慰剂联合他莫昔芬作为一线或二线治疗，绝经前或围绝经期患者同时接受戈舍瑞林的卵巢抑制，主要终点PFS，次要终点包括OS、ORR、安全性和患者报告的结果。该研究共纳入了184例患者，截至数据截止日期，哌柏西利+他莫昔芬组的中位PFS时间为24.4个月，安慰剂+他莫昔芬组的为11.1个月（ $HR = 0.602$, 单侧 $P = 0.002$ ）；其中，一线治疗患者的 $HR = 0.521$ ，二线治疗患者的 $HR = 0.707$ ；绝经前或围绝经期患者的 $HR = 0.378$ ，绝经后患者的 $HR = 0.677$ ；虽然OS数据尚未成熟，但初步分析显示哌柏西利组降低了27%的死亡风险；哌柏西利+他莫昔芬组与安慰剂+他莫昔芬组 ≥ 3 级TRAEs发生率分别为93.4%和20.4%，最常见的为中性粒细胞减少症（哌柏西利+他莫昔芬组为89.0%，安慰剂+他莫昔芬组为1.1%）。该研究达到了其主要研究终点，提示与安慰剂+他莫昔芬相比，HR阳性、HER-2阴性的晚期乳腺癌患者采用哌柏西利+他莫昔芬治疗方案后PFS可获得显著且有临床意义的改善，且安全性可耐受。

4 免疫治疗

免疫治疗彻底改变了癌症治疗的模式，已成为目前最重要的治疗手段之一。在乳腺癌中，既往认为TNBC是最具免疫原性的亚型，因此成为肿瘤免

疫治疗的重要发展领域。在2023年度，早期和晚期TNBC免疫治疗的研究也都取得了一系列重要的进展。此外，2023年ESMO年上报道的两项关于早期HR阳性、HER-2阴性乳腺癌免疫治疗的III期随机对照研究^[34-35]，也正式开启了HR阳性、HER-2阴性乳腺癌免疫治疗新时代，成为了乳腺癌免疫治疗进展的一个重要节点。

4.1 TNBC

4.1.1 早期TNBC KEYNOTE-522研究显示，早期TNBC患者在化疗基础上加用帕博利珠单抗后，pCR率和无事件生存（event-free survival, EFS）时间均显著改善^[36-37]。基于此，帕博利珠单抗已被国家药品监督管理局（National Medical Products Administration, NMPA）批准用于综合阳性评分（combined positive score, CPS）> 20的早期TNBC的治疗。2023年ESMO年会上进一步报道了中位随访约5年后的最新EFS结果^[38]。该结果显示，帕博利珠单抗组+化疗的EFS显著优于安慰剂组，60个月EFS率分别为81.3%和72.3%（ $HR = 0.63$ ），两组均未达到中位数；最常见的事件为远处复发，其中帕博利珠单抗+化疗组为9.2%，安慰剂+化疗组为14.1%；60个月时帕博利珠单抗+化疗组的OS率为84.4%，优于化疗组的76.8%（ $HR = 0.64$ ）。探索性分析显示，对于达到pCR的患者，帕博利珠单抗+化疗组和安慰剂+化疗组的5年EFS率分别为92.2%和88.2%，而未达到pCR患者的5年EFS率分别为62.6%和52.3%，OS随访仍在进行中。该研究提示，在早期TNBC患者中，无论pCR结局如何，与单纯新辅助化疗相比，帕博利珠单抗+化疗新辅助治疗后接受帕博利珠单抗辅助治疗可改善患者的EFS。

NeoTRIP研究是一项评估阿替利珠单抗联合化疗用于早期高危和局部晚期TNBC患者新辅助治疗疗效与安全性的III期研究，共纳入280例早期高危或局部晚期TNBC患者，在新辅助卡铂+白蛋白结合型紫杉醇的基础上联合或不联合阿替利珠单抗，术后予4个周期的蒽环类药物治疗，主要研究终点为EFS。前期的结果显示，阿替利珠单抗联合组的pCR率相较于单独的新辅助化疗有所提升，但是无统计学差异（48.6% : 44.4%， $P = 0.48$ ），其中在程序性细胞死亡配体1（programmed cell death ligand 1, PD-L1）阳性肿瘤患者中增加了7.6%^[39]。

在2023年ESMO年会上NeoTRIP的5年数据被发布：在卡铂、白蛋白结合型紫杉醇的基础上加用新辅助阿替利珠单抗并不能改善TNBC患者的EFS，中位随访54个月时，接受阿替利珠单抗治疗患者的5年EFS为70.6%，未接受阿替利珠单抗治疗患者的5年EFS为74.9%；PD-L1表达和基线时较高的肿瘤间质浸润性淋巴细胞与较好的EFS相关，但不能预测阿替利珠单抗的获益^[40]。目前该研究正通过成像质谱流式技术^[41]、转录组测序技术和全外显子测序进行广泛的生物标志物分析，以确定可从阿替利珠单抗治疗中获益的病例。随访期间未出现与阿替利珠单抗有关的新的安全信号。

4.1.2 晚期TNBC 2023年ASCO年会上报道了TORCHLIGHT研究结果，它是国内首个在晚期TNBC免疫治疗领域取得阳性结果的III期研究^[42]。这项研究在首诊IV期或复发转移性TNBC患者中比较特瑞普利单抗联合白蛋白结合型紫杉醇与安慰剂联合白蛋白结合型紫杉醇的疗效和安全性，此次期中分析结果显示，与单纯化疗相比，特瑞普利单抗联合白蛋白结合型紫杉醇用于首诊IV期或复发转移性TNBC患者可显著延长PD-L1阳性人群的PFS时间，中位PFS时间分别为8.4个月和6.0个月（ $HR = 0.65$, $P = 0.0102$ ）；意向性分析（intention to treat, ITT）人群中，同样观察到相似的PFS获益趋势；在PD-L1阳性和ITT人群中均观察到特瑞普利单抗联合白蛋白结合型紫杉醇组有明显的OS获益趋势，PD-L1阳性人群两组中位OS时间分别为32.8个月和19.5个月（ $HR = 0.62$ ），ITT人群中两组中位OS时间分别为33.1个月和23.5个月（ $HR = 0.69$ ）；两组在 ≥ 3 级TRAEs（56.4% : 54.3%）和致死性事件（0.6% : 3.4%）的发生率相似，未发现新的安全性信号。此外，两组最常见TRAEs（发生率 $\geq 20\%$ ）和免疫相关TRAEs（发生率 $\geq 2\%$ ）基本一致。

总之，对于PD-L1阳性的首诊IV期或复发转移性TNBC患者，在白蛋白结合型紫杉醇的基础上联用特瑞普利单抗，可显著改善PFS，且安全性良好，未观察到新的安全性信号。基于该研究结果，NMPA已于2023年5月受理特瑞普利单抗联合白蛋白结合型紫杉醇用于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。

2023年美国圣安东尼奥乳腺癌研讨会年会上报

道了一项基于贝叶斯自适应随机设计的多中心 II 期研究，探索特瑞普利单抗联合节拍化疗治疗 HER-2 阴性转移性乳腺癌的疗效和安全性^[43]。该研究纳入 103 例既往接受 ≤ 一线标准化疗的 HER-2 阴性晚期乳腺癌患者，随机分为 5 个治疗队列：长春瑞滨节拍口服（NVB 单药组）、长春瑞滨节拍口服 + 特瑞普利单抗（NVB 组）、长春瑞滨节拍口服 + 顺铂 + 特瑞普利单抗（DDP 组）、长春瑞滨节拍口服 + 贝伐珠单抗 + 特瑞普利单抗（贝伐珠组）、长春瑞滨 + 环磷酰胺 + 卡培他滨节拍口服 + 特瑞普利单抗（VEX 组），主要终点为 DCR。研究显示，在总人群中，VEX 组和 DDP 组的 DCR 最高，分别为 69.7% 和 73.7%；VEX 组患者的中位 PFS 时间最长，达到 6.6 个月。其中，TNBC 亚组（ $n = 48$ ）的结果与总人群相似，VEX 组患者具有最高的 DCR（74.1%）和最长的中位 PFS 时间（9.8 个月）。安全性方面，66% 的患者发生了不良事件（adverse event, AE），其中 5.6% 的患者发生了 ≥ 3 级 AE，9.0% 的患者出现了免疫相关 AE。

4.2 HR + /HER-2 乳腺癌

CheckMate7FL 是首个在早期高危雌激素受体（estrogen receptor, ER）阳性、HER-2 阴性乳腺癌中评估纳武利尤单抗 + 新辅助化疗（neoadjuvant chemotherapy, NACT）+ 辅助内分泌治疗的前瞻性 III 期随机试验^[34]。该研究患者以 1 : 1 的比例随机接受 NACT（紫杉醇 + 蒽环类药物 + 环磷酰胺）+ 纳武利尤单抗治疗（纳武利尤单抗 + 化疗组），或 NACT + 安慰剂治疗（安慰剂 + 化疗组），术后患者接受纳武利尤单抗（纳武利尤单抗 + 化疗组）或安慰剂（安慰剂 + 化疗组）+ 内分泌治疗。2023 年 ESMO 年会上报道了该研究结果，纳武利尤单抗 + 化疗组的 pCR 率显著高于安慰剂 + 化疗组（24.5% : 13.8%, $P = 0.0021$ ）；亚组人群中纳武利尤单抗 + 化疗组患者的 pCR 率也显著高于安慰剂 + 化疗组（30.7% : 8.1%）；PD-L1 阳性患者中纳武利尤单抗带来显著 pCR 获益（44.3% : 20.2%）和残余癌症负担 0、1 级率总体改善（尤其是 PD-L1 阳性患者）。在该研究 NACT 阶段，纳武利尤单抗 + 化疗组和安慰剂 + 化疗组患者的 3、4 级 TRAEs 发生率相似（35% : 32%），纳武利尤单抗 + 化疗组中

2 例死亡（肺炎、肝炎）与研究药物相关；纳武利尤单抗 + 化疗组免疫相关 TRAEs 的发生率高于安慰剂 + 化疗组。与该研究单纯 NACT 相比，纳武利尤单抗联合 NACT 显著改善了早期高危 ER + /HER-2 乳腺癌患者的 pCR 率和残余癌症负担 0、1 级率（尤其是 PD-L1 阳性的患者），但免疫相关 TRAEs 发生率增加，总体安全性与纳武利尤单抗和化疗一致。

KEYNOTE-756 研究是一项全球、III 期临床研究，旨在评估化疗 + 帕博利珠单抗新辅助治疗后内分泌治疗 + 帕博利珠单抗辅助治疗对早期高危 ER 阳性、HER-2 阴性乳腺癌患者的疗效和安全性，在 2023 年 ESMO 年会报道了主要研究终点 pCR 率的结果^[35]。该研究共纳入 1 278 例患者，其中帕博利珠单抗 + 化疗组 635 例，安慰剂 + 化疗组 643 例；中位随访时间为 33.2 个月，在 ITT 人群中，与安慰剂 + 化疗组相比，帕博利珠单抗 + 化疗组的 pCR 率显著改善（24.3% : 15.6%, $P = 0.00005$ ），且获益在预设亚组中与总体保持一致；在新辅助治疗阶段，帕博利珠单抗 + 化疗组的 ≥ 3 级 TRAEs 发生率为 52.5%，安慰剂 + 化疗组为 46.4%，帕博利珠单抗 + 化疗组有 1 例患者因急性心肌梗死导致死亡。总之，帕博利珠单抗联合化疗可显著提高早期高危 ER 阳性、HER-2 阴性乳腺癌患者 pCR 率，且安全性与帕博利珠单抗及化疗的已知特征一致。

5 总结

2023 年乳腺癌药物治疗的临床及转化研究取得了多项突破性进展，新的治疗理念也在不断涌现。化疗仍是各种分子亚型乳腺癌治疗的基石，新的研究旨在探索各种剂量、联合方式等不同的组合策略的疗效及安全性。内分泌治疗的不断改进也在致力于最大化地优化 HR 阳性、HER-2 阴性乳腺癌患者的治疗模式。靶向治疗和免疫治疗的一系列进展，将最大化地推动乳腺癌患者的精准诊疗及生存期的延长。然而，仍有诸多问题需要解决，如获益患者的精准选择和 TRAEs 的管理等。随着单细胞多组学技术的发展，以及多学科的交叉互动，将为乳腺癌研究带来新的启发。这有助于揭示更多乳腺癌发生发展的机制和潜在治疗靶点，从而促进乳腺癌综合治疗水平的提高和抗肿瘤药物的发展，进一步延长患者的生存时间，提高患者的生活质量。

参考文献

- [1] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(7):783-791.
- [2] ALLEMANI C, MATSUDA T, DI CARLO V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries[J]. *Lancet*, 2018, 391(10125):1023-1075.
- [3] KHAN Q J, BOHNENKAMP C, MONSON T, et al. Randomized trial of fixed dose capecitabine compared to standard dose capecitabine in metastatic breast cancer: the X-7/7 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(Suppl 16):1007.
- [4] CORTES J, O'SHAUGHNESSY J, LOESCH D, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study[J]. *Lancet*, 2011, 377(9769):914-923.
- [5] YUAN P, HU X, SUN T, et al. Eribulin mesilate versus vinorelbine in women with locally recurrent or metastatic breast cancer: a randomised clinical trial[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 112:57-65.
- [6] PENG P, XU X, ZHONG J, et al. Efficacy and safety of eribulin plus gemcitabine in second-line or beyond for patients with HER2-negative metastatic breast cancer: a multi-center, open-label, single-arm, phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(Suppl 16):e13102.
- [7] ZHANG J, JI D, CAI L, et al. First-in-human HER2-targeted bispecific antibody KN026 for the treatment of patients with HER2-positive metastatic breast cancer: results from a phase I study[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(4):618-628.
- [8] MA L, YANG B, ZHANG M, et al. 247P KN026 in combination with docetaxel as neoadjuvant treatment for HER2+ early or locally advanced breast cancer (BC): a single-arm, multicenter, phase II study[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(12):S282.
- [9] ZHANG Q, WANG J, OUYANG Q, et al. 418P two-year follow-up data on the efficacy and safety of KN026, a HER2-targeted bispecific antibody combined with docetaxel as first-line treatment for HER2-positive recurrent/metastatic breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34:S358.
- [10] XU B, 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.
- [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] HU X, CAO J, TENG Y, et al. 424P Pyrotinib plus capecitabine for trastuzumab-resistant, HER2-positive advanced breast cancer: updated survival results from the phase II PICTURE trial[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(Suppl 2):S360-S361.
- [13] CAO J, TENG Y, LI H, et al. Pyrotinib plus capecitabine for trastuzumab-resistant, HER2-positive advanced breast cancer (PICTURE): a single-arm, multicenter phase 2 trial[J]. *BMC Med*, 2023, 21(1):300.
- [14] OGITANI Y, AIDA T, HAGIHARA K, et al. DS-8201a, A Novel HER2-Targeting ADC with A Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates A Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(20):5097-5108.
- [15] MODI S, JACOT W, IWATA H, et al. 376O Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): updated survival results of the randomized, phase III DESTINY-Breast 04 study[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(Suppl 2):S334-S335.
- [16] MODI S, JACOT W, YAMASHITA T, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): results of DESTINY-Breast04, a randomized, phase 3 study[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(Suppl 17):LBA3.
- [17] HURVITZ S A, 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(Suppl 2):S335-S336.
- [18] TSURUTANI J, JACOT W, YAMASHITA T, et al. 388P Subgroup analysis of patients (pts) with HER2-low metastatic breast cancer (mBC) with brain metastases (BMs) at baseline from DESTINY-Breast04, a randomized phase III study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs treatment of physician's choice (TPC)[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(Suppl 2):S342-S343.
- [19] ZAMAN S, JADID H, DENSON A C, et al. Targeting trop-2 in solid tumors: future prospects [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12:1781-1790.
- [20] SYED Y Y. Sacituzumab govitecan: first approval[J]. *Drugs*, 2020, 80(10):1019-1025.
- [21] 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.
- [22] CORTÉS J, MARMÉ F, SCHMID P, et al. 389P Efficacy and safety analyses by prior lines of chemotherapy from the phase III TROPiCS-02 study of sacituzumab govitecan (SG) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HR+/HER2- metastatic breast cancer (mBC)[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(Suppl 2):S343-S344.
- [23] OKAJIMA D, YASUDA S, MAEJIMA T, et al. Datopotamab deruxtecan, a novel TROP2-directed antibody-drug conjugate, demonstrates potent antitumor activity by efficient drug delivery to tumor cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20(12):2329-2340.
- [24] BARDIA A, JHAVERI K, IM S A, et al. LBA11 Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) vs chemotherapy in previously-treated inoperable or metastatic hormone receptor-positive, HER2-negative (HR+/HER2-) breast cancer (BC): primary results from the randomised phase III TROPION-Breast01 trial[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(Suppl 2):S1264-S1265.
- [25] OUYANG Q, YIN Y, SONG L, et al. 380MO SKB264 (MK-2870) in previously treated hormone receptor-positive (HR+)/ HER2-

- negative metastatic breast cancer (mBC): results from a phase I/II, single-arm, basket trial[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(Suppl 2): S337.
- [26] JOHNSTON S R D, 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.
- [27] HARBECK N, RASTOGI P, O'SHAUGHNESSY J, et al. LBA17 Adjuvant abemaciclib plus endocrine therapy for HR+, HER2-, high-risk early breast cancer: results from a preplanned monarchE overall survival interim analysis, including 5-year efficacy outcomes[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(Suppl 2): S1254-S1335.
- [28] SLAMON D J, STROYAKOVSKIY D, YARDLEY D A, 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(Suppl 17):LBA500.
- [29] BARDIA A, HORTOBAGYI G N, LIPATOV O, et al. LBA23 Invasive disease-free survival (iDFS) across key subgroups from the phase III NATALEE study of ribociclib (RIB) + a nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (pts) with HR+/HER2-early breast cancer (EBC)[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(Suppl 2):S1261-S1262.
- [30] SONKE G S, NIJHOF A V O, WORTELBOER N, et al. Primary outcome analysis of the phase 3 SONIA trial (BOOG 2017-03) on selecting the optimal position of cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors for patients with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC)[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(Suppl 17): LBA1000.
- [31] LLOMBART-CUSSAC A, HARPER-WYNNNE 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(Suppl 16):1001.
- [32] XU B, ZHANG Q, LUO Y, et al. LEONARDA-1: phase III randomized study of lerociclib plus fulvestrant in patients with HR+, HER2- locally advanced or metastatic breast cancer that has progressed on prior endocrine therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(Suppl 16):1017.
- [33] Kogawa T, Noguchi E, Yamanaka T, et al. Palbociclib (P) plus tamoxifen (TAM) ± goserelin in women with hormone receptor-positive (HR+)/HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): primary results of NCCH1607/PATHWAY, an Asian international double-blind randomized phase 3 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(Suppl 17):LBA1065.
- [34] LOI S, CURIGLIANO G, SALGADO R F, et al. LBA20 A randomized, double-blind trial of nivolumab (NIVO) vs placebo (PBO) with neoadjuvant chemotherapy (NACT) followed by adjuvant endocrine therapy (ET) ± NIVO in patients (pts) with high-risk, ER+ HER2- primary breast cancer (BC)[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(Suppl 2):S1259-S1260.
- [35] CARDOSO F, MCARTHUR H L, SCHMID P, et al. LBA21 KEYNOTE-756: Phase III study of neoadjuvant pembrolizumab (pembro) or placebo (pbo) + chemotherapy (chemo), followed by adjuvant pembro or pbo + endocrine therapy (ET) for early-stage high-risk ER+/HER2- breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(Suppl 2):S1260-S1261.
- [36] SCHMID P, CORTES J, DENT R, et al. Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(6):556-567.
- [37] 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.
- [38] SCHMID P, CORTÉS J, DENT R A, et al. LBA18 pembrolizumab or placebo plus chemotherapy followed by pembrolizumab or placebo for early-stage TNBC: updated EFS results from the phase III KEYNOTE-522 study[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(Suppl 2): S1257.
- [39] GIANNI L, HUANG C S, EGGLE D, et al. Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple-negative, early high-risk and locally advanced breast cancer: NeoTRIP Michelangelo randomized study[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(5):534-543.
- [40] GIANNI L, HUANG C, EGGLE D, et al. LBA19 event-free survival (EFS) analysis of neoadjuvant taxane/carboplatin with or without atezolizumab followed by an adjuvant anthracycline regimen in high-risk triple negative breast cancer (TNBC): NeoTRIP Michelangelo randomized study[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(Suppl 2):S1258-S1259.
- [41] WANG X Q, DANENBERG E, HUANG C S, et al. Spatial predictors of immunotherapy response in triple-negative breast cancer[J]. *Nature*, 2023, 621(7980):868-876.
- [42] JIANG Z, OUYANG Q, SUN T, et al. TORCHLIGHT: a randomized, double-blind, phase III trial of toripalimab versus placebo, in combination with nab-paclitaxel (nab-P) for patients with metastatic or recurrent triple-negative breast cancer (TNBC)[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(Suppl 17):LBA1013.
- [43] MO H, SUN X, ZHAI J, et al. Efficacy and safety of toripalimab plus metronomic chemotherapy in HER2-negative metastatic breast cancer[J]. *Immuno-Oncol Technol*, 2023, 20(Suppl):100571.

收稿日期：2023-12-15