

# 基于靶标指导乳腺癌精准治疗标志物临床应用专家共识(2022版)

中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会乳腺癌标志物协作组

**【摘要】** 乳腺癌是一种分子水平异质性很高的恶性肿瘤,病理分型结合分子标志物成为常规诊断方式。分子分型可助力乳腺癌的分类分层精准治疗,但在临床实践中乳腺癌标志物的检测方法、评价体系与临床解读等尚存在一定局限性。为了进一步促进基于靶标指导的乳腺癌精准治疗,中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会乳腺癌标志物协作组组织临床、病理、分子检测等领域专家,综合国内外乳腺癌临床应用共识和指南、重要文献及临床实践编写本共识,对基于靶标指导乳腺癌精准治疗给出专家组意见,以期提高临床上以标志物为靶标的乳腺癌精准诊断和治疗水平,为乳腺癌患者的系统治疗提供新视野。

**【关键词】** 乳腺癌;标志物;分子分型;精准治疗;预后

**【中图分类号】** R737.9

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1674-5671(2022)04-0346-17

**DOI:** 10.3969/j.issn.1674-5671.2022.04.01

2020年全球最新癌症负担数据显示,全球乳腺癌新发病例高达226万例,已取代肺癌成为全球最常见的恶性肿瘤,死亡人数亦居全球女性恶性肿瘤死亡人数首位<sup>[1]</sup>。目前,早期乳腺癌的诊治决策已较规范,但也存在部分低风险患者治疗过度以及高风险患者治疗不足现象,而且晚期乳腺癌患者的治疗现状整体仍不乐观。乳腺癌是一种分子水平异质性很高的恶性肿瘤,病理分型结合分子标志物是常规的诊断方式。分子分型可助力乳腺癌的分类分层精准治疗,目前基因变异检测(如*BRCA*和*PIK3CA*基因突变等)已成为乳腺癌靶向治疗的伴随诊断。未来随着二代测序技术(next generation sequencing, NGS)的普及和检测费用的降低,个体化治疗方案将有望成为现实。为了进一步完善基于标志物指导的乳腺癌精准治疗规范,中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会乳腺癌标志物协作组组织临床、病理、分子检测等领域专家,综合国内外乳腺癌临床应用共识和指南、重要文献及临床实践编写本共识。

## 1 乳腺癌精准治疗临床应用标志物

### 1.1 TNM分期

TNM分期参照乳腺癌分期系统AJCC第八版<sup>[2]</sup>,包括解剖学分期和临床预后分期,其根本意义在于不断完善与预后相关的肿瘤资料。临床预后TNM分期

系统是在传统解剖学TNM分期以外增加生物学资料作为预后评价依据,为制定临床治疗决策提供科学依据。

### 1.2 临床分型

1.2.1 基于ER、PR、HER2及Ki67的临床分型 乳腺癌的临床分子分型根据雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)及增殖指数Ki67表达状态将乳腺癌分为5类,即Luminal A型、Luminal B型(HER2阴性)、Luminal B型(HER2阳性)、HER2阳性、三阴性<sup>[3]</sup>。

美国临床肿瘤学会/美国病理学家协会(ASCO/CAP)于2010年6月发布了ER/PR免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)检测指南,2020年对其进行更新<sup>[4]</sup>,并明确指出乳腺癌标本的肿瘤细胞核ER免疫反应染色比例 $\geq 10\%$ ,定义为阳性;介于1%~9%,定义为弱阳性; $< 1\%$ ,定义为阴性,同时建议ER阳性或弱阳性应注释染色百分比和强度。PR检测也适用该判读标准。ER阳性状态是连续变量,其中ER阳性率 $\geq 1\%$ 的患者可能从内分泌治疗中获益<sup>[5]</sup>。但是,关于ER弱阳性乳腺癌患者,内分泌治疗的总体受益数据仍有限。在ER阳性患者中,相较于PR阴性患者,PR阳性患者从内分泌治疗中获益更显著。

HER2检测目前参考《乳腺癌HER2检测指南(2019版)》<sup>[6]</sup>以及《人类表皮生长因子受体2阳性乳

腺癌临床诊疗专家共识(2021版)》<sup>[7]</sup>,主要方法有通过 IHC 检测 HER2 蛋白水平和应用荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 或显色原位杂交 (chromogenic in situ hybridization) 法检测 HER2 的基因扩增水平,其中检测结果确定为 HER2+ 的患者需行抗 HER2 治疗。以 T-DXd 为代表的新一代抗 HER2 抗体-药物偶联物 (antibody-drug conjugate, ADC) 显著改善了 HER2 低表达转移性乳腺癌患者的无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和总生存期 (overall survival, OS)<sup>[8]</sup>。因此,《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 乳腺癌诊疗指南 2022》首次将 HER2 IHC 为 (+) 或 (++) 且 FISH 阴性定义为 HER2 低表达<sup>[9]</sup>,并用于指导新一代抗 HER2 ADC 药物的应用。

Ki67 免疫组化是目前乳腺癌检测细胞增殖最常用的方法,主要用于预测患者预后、化疗或内分泌治疗疗效,以及作为新辅助治疗 (尤其是新辅助内分泌治疗) 前、中、后的疗效监测动态指标。Ki67 作为持续性变化生物标志物,如何选择其阈值至关重要,但目前尚无统一标准。国际乳腺癌 Ki67 工作组建议将免疫组化 Ki67 $\leq$ 5% 归类为低表达, Ki67 $\geq$ 30% 为高表达<sup>[10]</sup>。当 Ki67 表达在 6%~29% 范围时一致性较差,需要结合其他因素综合评估预后。

**1.2.2 PAM50 分子分型** PAM50 分子分型是通过检测乳腺肿瘤组织中 55 个基因的表达,再根据基因的表达水平对乳腺癌进行分子分型,然后根据分子亚型分布及增殖指数并通过统计权重计算出远处转移的风险指数 (ROR, 0~100)<sup>[11]</sup>。该分子分型将乳腺癌分为管腔 A (Luminal A) 型、管腔 B (Luminal B) 型、HER2 富集 (HER2-enriched) 型和基底细胞 (Basal-like) 型 4 个亚型。PAM50 可揭示传统分子分型中的 ER 和 HER2 异质性问题。有研究显示,ER 弱阳性中有 62% 为基底样型, 27% 为 HER2 富集型; HER2 低表达人群中 44.7% 为 HER2 富集型, 11.4% 为基底样型, 19.5% 为 Luminal A 型, 15.5% 为 Luminal B 型<sup>[12]</sup>。但因为 PAM50 分子分型需要使用芯片技术价格昂贵以及未在国内授权等原因,目前在国内临床实践中应用较少。

**1.2.3 复旦四分型** 复旦大学附属肿瘤医院邵志敏教授团队基于对 465 例我国三阴性乳腺癌患者的多组学分析而在国际上首次提出将三阴性乳腺癌分为“复旦四分型”: 免疫调节型 (IM)、腔面雄激素受体型

(LAR)、基底样免疫抑制型 (BLIS)、间质型 (MES)。为了进一步简化“复旦四分型”,使之更便于临床推广,该团队使用 4 个免疫组化指标 (AR、CD8、FOXC1、DCLK1) 对三阴性乳腺癌进一步分型,该分型与基因四分型具有较高吻合度<sup>[13]</sup>。该团队研究还发现“复旦四分型”中每种亚型的驱动基因靶点不同,进一步开展的“FUTURE”临床研究发现三阴性乳腺癌经“复旦四分型”而分类治疗的疗效优于传统治疗,尤其是 IM 型体现更为明显。因此,“复旦四分型”有望成为我国三阴性乳腺癌精准分类的新标准。

专家共识: 建议采用标准流程检测乳腺原发灶和转移灶 ER、PR、HER2 及 Ki67, 根据临床分型进行预后判断和指导分类治疗,并将生物学标志物纳入 TNM 分期系统中,以进一步提高分期系统的精确性。新的“复旦四分型”用于指导精准分类治疗有待更大样本的基于我国人群的临床试验验证。

### 1.3 循环肿瘤细胞和循环肿瘤 DNA

循环肿瘤细胞 (circulating tumor cells, CTC) 是指从肿瘤病灶 (原发灶或转移灶) 脱落并进入外周血液循环的肿瘤细胞。CTC 检测是一种非侵入性的液体活检技术,具有无创动态、可实时检测等优势,因此其可替代或补充组织样本进行病理诊断、预后评估、分型分析等,动态监测 CTC 还可用于疾病进展或疗效评估,可以说 CTC 检测是辅助指导乳腺癌患者个体化治疗的一大“利器”。目前有多种方法可用于富集和检测 CTC,其中获美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的方法有 CellSearch 法。该法利用阳性磁珠富集+免疫荧光染色法进行分析,但是因存在灵敏度不足、操作步骤复杂等问题而限制了其在临床上的应用。基于同样技术原理但是灵敏度更高、操作更简便的如 TUMORFISHER 纳米技术和微流控技术等正在逐步取代原有的技术。CTC 是一个经历上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 的高度异质性群体,但并非所有的 CTC 都具有远处定植转移潜能。因此,鉴定、捕获高转移定植潜能的 CTC 细胞尤为重要,其对临床复发转移的预测具有更高效力。未来的临床模式也可根据 EMT 表型考虑不同的 CTC 亚群,以监测治疗耐药性及转移情况<sup>[14]</sup>。CTC 计数对早期和转移性乳腺癌均有良好的预后价值,其中早期乳腺癌 CTC 计数 $\geq$ 1 个代表有微小残留病灶 (minimal residual disease,

MRD)的存在或提示较差的预后。此外,基于治疗靶标的CTC分型分析有助于提示药物疗效从而指导治疗决策。随着单细胞测序技术的进步,未来可利用CTC从基因组或转录组水平探究乳腺癌发病的分子机制及耐药机制,甚至用于耐药预测并指导靶向药物应用。基于以上证据,AJCC肿瘤分期手册(2010-v7版和2018-v8版)新增了以CTC为依据的cM0(i+)分期,这提示了CTC在肿瘤转移和分期中的重要作用。cM0(i+)分期定义为临床未出现转移症状和影像学转移证据的M0期(cM0)患者在外周血中检出CTC或在骨髓、淋巴结中检出肿瘤细胞。《中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南(2019版)》将CTC正式写入指南,进一步促进了CTC技术在我国乳腺癌诊疗中的规范化和精准化。

循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)由肿瘤细胞和CTC等凋亡、坏死后释放到血管中的游离DNA片段组成,其检测具有敏感性高、均质性好、实时性高等优点,在肿瘤复发预测、耐药监测及用药指导方面具有重要意义。基于组织的NGS是获得肿瘤基因变异信息的“金标准”技术,其中ctDNA作为非侵入性方式已成为不可获取组织的晚期乳腺癌基因检测的替代方法。plasmaMATCH研究显示根据ctDNA特定突变可以指导晚期乳腺癌患者匹配相应的治疗<sup>[15]</sup>。2020年8月,美国FDA批准首个基于NGS的液体活检伴随诊断产品上市,该产品主要用于泛实体瘤的全面基因组分析。NCCN乳腺癌指南(V2.2022)也推荐ctDNA检测。近年来,利用ctDNA可监测早期乳腺癌中的MRD,从而预判复发风险。

专家共识:建议将CTC纳入cM0(i+)分期,早期乳腺癌患者外周血CTC $\geq$ 1个提示预后不良。ctDNA可用于监测早期乳腺癌MRD以评估复发风险,根据ctDNA特定突变可指导无法获取肿瘤组织的晚期乳腺癌患者匹配相应的治疗。

#### 1.4 乳腺癌易感基因检测

乳腺癌易感基因(breast cancer susceptibility gene, BRCA)包括BRCA1和BRCA2,分别位于17号染色体及13号染色体,是常见的抑癌基因。BRCA1/2基因突变会导致同源重组缺陷(homologous recombination deficiency, HRD),从而使基因组具有高度不稳定性,进而显著增加相关肿瘤的患病风险,其中5%~10%的

乳腺癌患者携带BRCA1/2突变,且BRCA1/2突变乳腺癌存在确诊年龄更轻、恶性程度更高、无病生存期更短、远处转移风险更高、同侧/对侧乳腺癌复发或转移及第二原发肿瘤发生风险更高等特征<sup>[16]</sup>。BRCA1/2基因检测在相关肿瘤的遗传风险评估、治疗选择、预后判断等方面具有重要意义。BRCA1/2基因序列长,变异遍布2个基因的全长区域,突变分散、形式多样,没有热点突变,检测难度较大,大多采用NGS技术检测<sup>[17]</sup>。同时,针对BRCA1/2需要加做多重连接探针扩增技术(multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA)以检测大片段缺失。

BRCA1/2基因突变分为胚系突变和体细胞突变。BRCA1/2基因胚系突变起源于生殖细胞,可显著增加乳腺癌、卵巢癌以及其他相关肿瘤的发病风险,其中80%的遗传性乳腺癌与BRCA1/2基因胚系突变相关。BRCA1基因突变以高分级、ER-、HER2-和三阴性乳腺癌为主,而BRCA2基因突变多见于ER+/HER2-患者。BRCA1/2基因的体细胞突变仅存在于肿瘤细胞中,为非遗传性突变。乳腺癌患者中,BRCA胚系突变率约为7%,BRCA体细胞突变率约为3%。因此,准确解释BRCA1和BRCA2变异对乳腺癌的风险评估和治疗非常重要。BRCA1/2变异及其危险程度解读可参照《BRCA1/2数据解读中国专家共识(2021版)》<sup>[17]</sup>、《中国乳腺癌患者BRCA1/2基因检测与临床应用专家共识(2018年版)》<sup>[18]</sup>。但是,目前BRCA1/2变异的可用数据库主要来自高加索人群,由于种族差异较大,可能不适合在我国人群中应用,因此有必要建立基于我国人群的BRCA1/2变异数据库<sup>[19]</sup>。

BRCA突变患者接受保乳术+放疗治疗后的局部复发风险仍较高,生存预后非劣效于全乳切除术,因此BRCA突变成为中、高复发风险人群接受保乳术的相对禁忌证。年轻BRCA突变患者可行预防性乳房切除术,尤其是BRCA1/2、PALB2和TP53高外显基因携带者。BRCA1/2基因突变与聚腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly(ADP-ribose) polymerase, PARP]抑制剂存在合成致死效应。多项研究均证实PARP抑制剂较研究者选择的化疗方案显著延长了患者的PFS<sup>[20-22]</sup>。辅助阶段OlympiA研究显示,奥拉帕利辅助治疗携带BRCA1/2基因胚系突变的高风险HER2阴性早期乳腺癌患者显著延长了3年无浸润进展生存(invasion disease-free

survival, iDFS), 绝对获益率为8.8%<sup>[23]</sup>, 在新辅助阶段应用PARP抑制剂病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)率达50%左右。此外, *BRCA1/2* 基因突变除了可用于预测PARP抑制剂获益, TNT研究和GeparSixto研究还证实其可以预测铂类化疗获益<sup>[24-25]</sup>, 但仍存争议。因此, 为了评估遗传风险, 建议相关高风险人群进行遗传咨询及胚系*BRCA1/2* 基因检测, 包括来自*BRCA1/2* 基因致病或可能致病突变家系中的个体; 肿瘤检测发现*BRCA1/2* 基因致病或可能致病但不能明确是否为胚系突变的患者; 发病年龄在40岁及以下的乳腺癌患者; 发病年龄在60岁及以下的三阴性乳腺癌患者; 男性乳腺癌患者; 有1个及以上的1级或2级血亲满足上述检测标准的个体等。

综上, *BRCA1/2* 胚系突变乳腺癌患者在流行病学、新辅助和辅助治疗、局部治疗和对侧乳腺癌风险控制等方面均具有显著独特性, 因此建议作为一种单独的乳腺癌类型进行风险评估和干预处理。

专家共识: 为了评估遗传风险, 建议对相关高风险人群进行遗传咨询及胚系*BRCA1/2* 基因检测。HER2阴性乳腺癌患者建议行*BRCA1/2* 基因胚系突变检测, 以确定PARP抑制剂治疗的优势人群。

### 1.5 程序性细胞死亡配体1

程序性细胞死亡配体1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)广泛表达于活化的T细胞、B细胞和巨噬细胞, 且可与程序性死亡受体1(programmed cell death 1, PD-1)结合介导免疫逃逸。在40%~60%的乳腺肿瘤中已发现PD-L1表达, 且其高表达与组织学分级、肿瘤大小呈正相关, 也与不良预后密切相关。目前抗PD-1/PD-L1免疫疗法在抗肿瘤治疗中已显示出良好的疗效。KEYNOTE-355试验证实PD-L1 CPS $\geq$ 10(肿瘤细胞、淋巴细胞、巨噬细胞)的晚期三阴性乳腺癌患者应用PD-1抑制剂帕博利珠单抗联合化疗较单纯化疗可延长PFS和OS<sup>[26]</sup>。三阴性乳腺癌新辅助治疗KEYNOTE-522试验(PD-L1阳性定义为肿瘤PD-L1 CPS $\geq$ 1)和IMpassion031试验(PD-L1阳性定义为TILs PD-L1 $\geq$ 1%)均显示出PD-1/PD-L1抑制剂联合治疗的优势, 但与PD-L1表达无关<sup>[27-28]</sup>。因此, PD-L1并不能完全作为判断免疫治疗疗效的指标, 这可能与PD-L1表达水平存在异质性有关, 也可能与早期和晚

期患者免疫微环境不同有关。目前, PD-L1检测主要依赖IHC, 试剂盒有22C3、28-8、SP263和SP142共4种, 其中22C3、28-8和SP263一致性较高, 而SP142与前三者的一致性较差<sup>[29]</sup>。此外, 在临床上其适应证及检测标准不同, 因此建议临床工作者根据不同的抗PD-1和(或)抗PD-L1药物选择相应的PD-L1检测抗体及检测平台。

专家共识: 乳腺癌中PD-1/PD-L1抑制剂作为最重要的免疫检查点抑制剂已经改变了三阴性乳腺癌的新辅助和晚期治疗实践。PD-L1阳性晚期三阴性乳腺癌患者一线可以考虑PD-1抑制剂联合化疗方案, 早期有高危因素的三阴性乳腺癌也可考虑采用PD-1抑制剂联合化疗方案进行新辅助治疗。

## 2 早期乳腺癌精准治疗临床应用标志物

### 2.1 新辅助治疗标志物

2.1.1 新辅助化疗标志物 新辅助化疗已成为乳腺癌综合治疗中非常重要的组成部分, 新辅助化疗后病理检测的残留癌负荷程度与患者预后密切相关。因此, 准确评估新辅助化疗后的病理反应非常重要。其中, pCR对评估患者预后和指导强化辅助治疗具有重要作用。《乳腺癌新辅助治疗的病理诊断专家共识(2020版)》建议将乳腺原发灶无浸润性癌且区域淋巴结阴性定义为pCR(即ypT0/Tis ypN0)<sup>[30]</sup>。新辅助化疗后达到pCR的患者, 尤其是HER2+患者预后较好, 因此建议这部分患者完成1年靶向治疗后不需接受后续强化治疗。

目前常用的新辅助化疗后病理评估系统还有Miller-Payne(MP)系统、RCB系统、Sataloff系统和AJCC ypTNM分期等。其中, 我国常用MP系统。该系统将治疗前的空芯针穿刺标本与治疗后的手术标本进行比较, 主要针对新辅助化疗后乳腺原发灶残余肿瘤的细胞丰富程度进行评估, 分为G1~G5共5级, 其中G1级浸润癌细胞数量总体未减少, G2级癌细胞减少不超过30%, G3级癌细胞减少介于30%~90%, G4级癌细胞减少超过90%, G5级无浸润癌细胞(允许导管原位癌存在)。但是MP系统也存在局限性, 如仅评估乳腺原发灶而不评估腋窝淋巴结; 化疗后肿瘤细胞密度不均匀给其应用带来一定困难; 空芯针穿刺标本取材有限, 其中的细胞丰富程度有时并不能代表整

个肿瘤的细胞密度。鉴于以上原因,目前MP系统在国际临床试验中使用相对较少。

国际乳腺癌研究协作组推荐RCB系统。该系统需要评估乳腺原发灶残余肿瘤范围(mm×mm)、残余肿瘤的细胞密度(%)、原位癌所占比例(%)、阳性淋巴结数和淋巴结残余转移癌的最大径(mm)。将上述5项病理参数输入网络(www.mdanderson.org/breastcancer\_RCB)计算,可获得RCB指数及对应的RCB分级。新辅助化疗后RCB-0和RCB-I的患者预后较好,远处复发风险低;RCB-II和RCB-III分别表示中等肿瘤量残余和广泛肿瘤残余,远处复发风险高。

AJCC的ypTNM分期也可有效评估乳腺癌新辅助化疗效果及预后,其中ypT分期依据残余浸润癌的最大病灶,ypN分期依据残余转移癌的最大病灶。此外,肿瘤累及的范围(如胸壁、皮肤)以及阳性淋巴结的数目和部位(如内乳淋巴结受累)等也会对ypTNM分期产生影响。根据ypT、ypN和ypM的不同组合,可将新辅助化疗后的肿瘤归入不同的AJCC分期组别(0~IV期)。国际乳腺癌研究协作组推荐同时报告新辅助化疗后的RCB分级和ypTNM分期,但当两种评估系统对同一患者的复发风险评估结果不一致时,建议以更高风险为准。

CPS+EG评分和Neo-Bioscore是新型的新辅助化疗评估系统。CPS+EG评分是结合癌症临床分期(CS)、最终病理分期(PS)、雌激素受体状态(E)、细胞核分级(G)组建的一个预先定义和需要验证的乳腺癌分期新系统。CPS+EG评分在CPS基础上加入了雌激素受体状态和细胞核分级,能更准确评估预后,同时有助于筛选新辅助化疗后的高危患者,从而指导辅助强化化疗或强化内分泌治疗<sup>[31]</sup>。OlympiA研究、SASCIA研究和PENELOPE-B研究是探讨PARP抑制剂奥拉帕利、TROP-2 ADC药物戈沙妥珠单抗和CDK4/6抑制剂哌柏西利在高复发风险人群强化辅助治疗的临床研究,均采用CPS+EG评分≥3分作为高危风险筛选标准之一。Neo-Bioscore系统在CPS+EG评分中加入了HER2状态,可为所有亚型乳腺癌患者提供更准确的预后分层,其中TNM分期为III C期、ER+/HER2-、细胞核分级II级并达到pCR的患者采用Neo-Bioscore分期更具优势。

### 2.1.2 新辅助内分泌治疗预后指数 P024试验发现

新辅助内分泌治疗后原发灶Ki67水平与患者预后显著相关<sup>[32]</sup>,POETIC和ADAPT试验提示Ki67可能是新辅助内分泌治疗的疗效预测标志物<sup>[33-34]</sup>。随后,基于MonarchE研究<sup>[35]</sup>结果将Ki67截断值设定为20%,其中高复发风险人群中Ki67≥20%的患者iDFS绝对获益率更高。基于此,美国FDA及中国国家药品监督管理局(NMPA)批准阿贝西利联合内分泌治疗用于HR+/HER2-、淋巴结阳性、高复发风险且Ki67≥20%的早期乳腺癌患者的辅助治疗,阿贝西利也成为我国首个被批准用于早期乳腺癌患者的CDK4/6抑制剂。P024试验的转化研究发现新辅助内分泌治疗后的T分期、N分期、Ki67水平和ER状态等4个指标与长期生存显著相关,进一步通过多因素分析赋予这4个参数不同权重后建立综合评分系统并命名为新辅助内分泌预后指数(preoperative endocrine prognostic index, PEPI)(表1),同时根据PEPI评分将P024研究中的病例分为0分、1~3分和≥4分,结果发现3组的无复发生存率、无乳腺癌相关死亡生存率差异有统计学意义<sup>[36]</sup>。PEPI评分的预后意义在Z1031试验中得以初步验证<sup>[37]</sup>,其中新辅助内分泌治疗后PEPI=0分的患者对内分泌治疗敏感、长期预后良好,不需要接受辅助化疗。但是值得注意的是,在PEPI评分中,Ki67作为预测因素之一,以目前免疫组化的检测方法,其准确性有待商榷,同时还缺乏较明确的截断值,因此会对PEPI评分的可靠性和标准化产生负面影响。

表1 PEPI的评估标准

预后参数	RFS	
	HR	赋值
T分期		
T1/2	—	0
T3/4	2.8	3
N分期		
N-	—	0
N+	3.2	3
Ki67		
0-2.7%	—	0
2.8%-7.3%	1.3	1
7.4%-19.7%	1.7	1
19.8%-53.1%	2.2	2
>53.1%	2.9	3
ER状态(0-2)	2.8	3
Allred评分(3-8)	—	0

RFS:无复发生存(Relapse-free survival);HR:风险比(Hazard ratio)

专家共识:临床可借助pCR、MP系统、RCB系统、CPS+EG评分等评估早期乳腺癌患者的新辅助化疗疗效,PEPI评分可用于评估新辅助内分泌治疗疗效,以上指标均可用于乳腺癌患者预后评估和指导后续辅助强化治疗方案。

## 2.2 辅助内分泌治疗标志物

**2.2.1 STEPP评分** 激素受体阳性乳腺癌患者内分泌治疗后远期预后较好,但仍有部分患者在术后5~20年内依然存在远处复发转移风险。亚群治疗效果模式图(subpopulation treatment effect pattern plot, STEPP)评分是基于SOFT和TEXT前瞻性试验数据开发的可有效评估绝经前乳腺癌复发风险的复合评分工具<sup>[38]</sup>,其中STEPP评分>1.42分为中高复发风险患者,建议强化内分泌治疗,他莫昔芬联合卵巢功能抑制可显著减少复发和死亡风险,且芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)联合卵巢功能抑制优于他莫昔芬联合卵巢功能抑制。其中,卵巢功能抑制联合AI更推荐用于高危患者,如4枚以上淋巴结阳性,和/或年龄小于35岁,组织学3级等患者。因此,STEPP评分可用于评估激素受体阳性早期乳腺癌的复发风险,从而指导辅助内分泌治疗方案的选择。

**2.2.2 CTS5评分** 临床治疗5年后风险评分(clinical treatment score post-5 years, CTS5)适于评估5年辅助内分泌治疗结束后的复发风险。CTS5以ATAC研究为训练集( $n=4\ 735$ )创建,以BIG 1-98研究为验证集( $n=6\ 711$ )验证,用以评估ER+的绝经前和绝经后乳腺癌患者经过5年内分泌治疗后的远处转移复发(distance recurrence, DR)风险。在CTS5评分体系下,患者分为低DR风险(4.35分以下,第5~10年DR风险<5%)、中DR风险(4.35~5.02分,第5~10年DR风险为5%~10%)和高DR风险(5.02分以上,第5~10年DR风险>10%),结果发现其预测的DR率与实际DR率一致性较好<sup>[39]</sup>。因此,可使用CTS5评分筛选高危患者,且这部分人群需要延长内分泌治疗;CTS5评分为低风险的人群(<4.35分),晚期DR风险很低,这部分人群不需要将辅助内分泌治疗延长至10年。

**2.2.3 BCI** 乳腺癌指数(breast cancer index, BCI)是一个以RT-PCR为基础的多基因检测方法,主要用于预测ER+、淋巴结阴性乳腺癌的远处复发风险。研究显示,BCI低风险(0~5分)表现出较低的远处复发

风险,而BCI高风险(5.1~10分)表现出较高的远处复发率,其中ER+、T1-3期、pN0或N+期且BCI高的乳腺癌患者延长辅助内分泌治疗(5年)显示获益<sup>[40]</sup>。

**2.2.4 PAM50 ROR** PAM50复发风险评分系统(PAM50-based prognostic risk of recurrence, PAM50 ROR)是基于PAM50检测乳腺癌相关基因的表达量,可对术后10年内的复发概率进行评分,其分值为0~100分。目前PAM50 ROR已被欧盟、澳大利亚等国家和地区批准用于乳腺癌分型、预后及疗效预测,可能有助于将患者分为免于或受益于延长激素治疗(超过5年)的风险组<sup>[11]</sup>。

专家共识:STEPP评分可用于预测HR+的绝经前乳腺癌患者的复发风险,CTS5对绝经前和绝经后乳腺癌患者的远处复发转移有良好的预测作用。BCI、PAM50 ROR在HR+/HER2-患者中均具有预后价值,可助力制定精准的术后辅助内分泌强化/延长治疗方案。然而,影响治疗决策的因素复杂且多元,评分系统仅是一种辅助工具,临床治疗决策应从个体实际出发,综合权衡治疗的获益与风险。

## 2.3 辅助化疗标志物

**2.3.1 Oncotype Dx** Oncotype Dx(乳腺癌21基因检测)是由美国Genomic Health公司研发,通过复发风险评分(recurrence score, RS)辅助HR+/HER2-早期乳腺癌患者的预后评估并指导化疗决策(表2)<sup>[41-43]</sup>。但是目前基于Oncotype Dx数据的亚裔人群分析数据有限。因此,从精准医学理念出发,多基因检测需结合临床病理因素,才能更全面地为患者制定辅助治疗方案。

**2.3.2 MammaPrint** MammaPrint(乳腺癌70基因检测)是通过比较5年内发生远处转移与未发生远处转移患者的基因表达差异筛选出70个目标基因,这些基因主要与细胞增殖相关,也包括与侵袭、转移、血管新生等相关的基因。对于pN0-1期、HR+/HER2-患者,MammaPrint可明确分类复发高风险和复发低风险人群。MINDACT前瞻性研究<sup>[44]</sup>通过应用Adjuvant! Online v8.0临床病理系统确定临床风险,其中MammaPrint基因检测与Adjuvant! Online v8.0系统均提示低危的患者不予以辅助化疗;两种检测都判断为高危的患者推荐术后化疗;若对远处转移风险判断不一致,患者可随机接受或不接受化疗。该研究还显示基因低危但临床高危的患者豁免化疗仍有较好的生存获益,5年无远处转移生存率为95.1%;pN1期的基因

复发低风险患者中,接受与未接受辅助化疗的患者无远处转移生存率相当,由此可见辅助化疗的额外获益较少。MINDACT研究<sup>[44]</sup>亚组分析还显示,≤50岁的患者接受与未接受辅助化疗的8年后无远处转移生存率的绝对差异为(5.4±2.8)%,因此绝经前患者豁免化疗仍需慎重,因为化疗的额外获益尚不能排除与

化疗所致的卵巢功能抑制无关。PROMIS研究<sup>[45]</sup>显示, Oncotype Dx 评定为复发中风险的患者,经 Mammaprint 再评估后 21% 的 RS>25 分的患者被评为低危, 50% 的 RS≤25 分的患者被评为高危, 另有 34% 的患者经 MammaPrint 评估后调整治疗方案, 29% 的低风险患者避免了过度治疗。

表2 基于 Oncotype Dx 指导 HR+/HER2-乳腺癌患者的辅助治疗决策

检测对象	复发风险评分	辅助治疗推荐
pN0 和 pN1 期(1~3 枚阳性淋巴结)的绝经后乳腺癌患者	<26 分	pT1b/c~T2、pN0:推荐辅助内分泌治疗,无需辅助化疗(TAILORx 研究 <sup>[42]</sup> ) pT3、pN0:推荐辅助内分泌治疗,可能需要联合辅助化疗 pT1-3、pN1:推荐辅助内分泌治疗,无需辅助化疗(RxPONDER 研究 <sup>[43]</sup> )
	≥26 分	pT1-3、pN0/pN1:推荐辅助内分泌治疗,联合辅助化疗
pN0 期的绝经前乳腺癌患者	≤15 分	pT1b/c~T2:推荐辅助内分泌治疗,无需辅助化疗(TAILORx 研究 <sup>[42]</sup> ) pT3:推荐辅助内分泌治疗,可能需要联合辅助化疗
	16~25 分	pT1-3:推荐辅助内分泌治疗,联合辅助化疗(这类患者加用化疗有少量获益,但不清楚这种获益是否是由于绝经前患者接受化疗产生的卵巢抑制作用所致)
	≥26 分	pT1-3:推荐辅助内分泌治疗,联合辅助化疗
pN1 期(1~3 枚阳性淋巴结)的绝经前乳腺癌患者	<26 分	pT1-3:推荐辅助内分泌治疗,联合辅助化疗(尚不清楚这类患者化疗获益是否是由于化疗所促进的卵巢抑制效应所致)
	≥26 分	pT1-3:推荐辅助内分泌治疗,联合辅助化疗

2.3.3 RecurIndex RecurIndex(28 基因检测)是基于亚洲人群的多基因检测工具,包含 18 个核心基因、10 个辅助基因的检测,并联合 6 个临床病理因素预测患者的局部复发及远处转移风险。有研究证实,RecurIndex 可以区分具有不同不良预后的 N1 期乳腺癌患者,并提示局部复发高风险患者可从乳房切除术后放疗(post-mastectomy radiotherapy, PMRT)中获益;对于 T1-2N1M0 期的乳腺癌患者,若 RecurIndex 评估为复发高危,术后需接受放疗,但复发低危患者可考虑豁免放疗<sup>[46]</sup>。

2.3.4 EPclin EndoPredict 检测是基于评估 12 基因的基因预后评分,与临床指标(肿瘤大小及淋巴结状态等)整合为 EPclin 风险评分系统,从而预测乳腺癌的复发风险。EPclin 评分的截断值为 3.3 分,EPclin 评分已被证实可用于发现 ER+乳腺癌患者中的高复发人群,同时仅建议高危组(EPclin≥3.3 分)行术后辅助化疗联合内分泌治疗<sup>[47]</sup>。

专家共识:Oncotype Dx、Mamaprint、RecurIndex 和 EPclin 多基因检测评分在 HR+/HER2-早期乳腺癌患者中具有预后判断价值。Oncotype Dx 检测的 N0 期患

者,当 RS<11 分时可考虑豁免化疗;当 RS 为 11~25 分时需根据月经情况进行判断;>50 岁的患者可考虑豁免化疗,但当 RS≥26 分时建议化疗。Oncotype Dx 检测的 N1 期患者,当 RS<26 分时需根据月经情况进行判断,绝经前患者在内分泌治疗基础上加用化疗可以降低远处复发率,但无法排除是否受化疗产生的卵巢抑制作用影响;绝经后患者可考虑豁免化疗,但当 RS≥26 分时建议辅助化疗联合内分泌治疗。MamaPrint 检测可将早期乳腺癌区分为高复发风险和低复发风险人群,同时可以避免中等风险的不确定性,其中 HR+/HER2-、淋巴结 1~3 枚阳性、临床判定为高复发风险的患者可应用 MamaPrint 再次检测,评估为低风险的患者可考虑豁免化疗。RecurIndex 可指导乳腺癌患者辅助放疗方案的选择,低复发风险患者建议减免放疗,高复发风险患者建议放疗。EPclin 评分可用于区分高复发乳腺癌患者,且高危患者需行术后辅助化疗联合内分泌治疗。

## 2.4 基于标志物的早期乳腺癌辅助治疗策略

早期乳腺癌患者主要基于 TNM 分期进行精准治疗,同时结合分子分型指导辅助治疗策略(表 3~5)。

表3 HR+/HER2-早期乳腺癌基于TNM分期的辅助治疗策略

解剖学分期	治疗推荐*
I期(T1aN0/T1bN0)	推荐术后辅助内分泌治疗,不推荐辅助化疗
I期(T1cN0)/ II期(N-/N+)/ III期(可手术)	基于临床病理因素(T分期、N分期、受体表达、组织学级别、增殖指数、年龄、多基因检测以及患者意愿等)综合分析,临床风险相对高危者推荐辅助内分泌治疗联合辅助化疗;临床风险相对低危者推荐辅助内分泌治疗,可考虑减免化疗或采用多基因检测方法选择 绝经前T1-2N0或绝经后T1-2N0-1患者:经多基因检测(比如21基因、70基因、50基因、12基因)判定为高危者,推荐辅助内分泌治疗联合辅助化疗;低危者推荐辅助内分泌治疗,可考虑减免辅助化疗 淋巴结阳性的高风险患者(pN1伴高危因素或pN2-3):考虑CDK4/6抑制剂 有术前降期需求的患者,推荐新辅助化疗或新辅助内分泌治疗,其中绝经后、活检组织多基因低危患者首选新辅助内分泌治疗
III期(局部晚期)	新辅助化疗或考虑新辅助内分泌,根据新辅助疗效选择术后辅助治疗方案

\*HR+的经验性阈值是10%;ER染色阳性率1%~9%的患者仍需内分泌治疗,但化疗方案建议参考三阴性乳腺癌患者

表4 HER2+早期乳腺癌基于TNM分期的治疗策略

解剖学分期	治疗推荐*
I期(T1a/T1b/T1c)	推荐先手术,术后辅助化疗联合曲妥珠单抗(PH或TCtxH)
II期(N-/N+)/ III期(可手术)	首选新辅助化疗联合曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗双靶,淋巴结阴性患者的术后辅助治疗推荐化疗联合曲妥珠单抗 新辅助化疗pCR患者:术后辅助推荐曲妥珠单抗或曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗 新辅助化疗非pCR患者:推荐T-DM1
III期(局部晚期)	新辅助化疗联合曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗双靶,非pCR患者推荐T-DM1

\*参考临床试验证据,根据新辅助化疗后病理结果(pCR或非pCR)进行治疗推荐的前提是接受足疗程新辅助化疗。pCR:病理完全缓解;T-DM1:恩美曲妥珠单抗

表5 早期三阴性乳腺癌基于TNM分期的治疗策略

解剖学分期	治疗推荐*
I期(T1a/T1b)	推荐术后辅助多西他赛联合环磷酰胺方案
I期(T1c)	推荐蒽环类联合紫杉类方案,可考虑新辅助化疗
II期/III期	首选新辅助化疗(推荐蒽环类联合紫杉类方案;可考虑密集方案,或联合铂类,或联合检查点抑制剂如抗PD-1) 新辅助化疗后pCR患者:如果在新辅助化疗阶段已经完成计划的周期数,无需术后辅助治疗;如果在新辅助化疗阶段未完成计划的周期数,是否需要补足周期数是未知的,现有低级证据均提示补足周期数并无获益 新辅助化疗后non-pCR患者:推荐含卡培他滨的术后辅助治疗;BRCA1/2胚系突变者,考虑术后辅助奥拉帕利

\*参考临床试验证据,根据新辅助化疗后病理结果(pCR或非pCR)进行治疗推荐的前提是接受足疗程新辅助化疗

### 3 晚期乳腺癌精准治疗临床应用标志物

#### 3.1 基于标志物的PARP抑制剂靶向治疗

3.1.1 同源重组修复缺陷 同源重组修复(homologous recombination repair, HRR)是DNA双链断裂(double strand break, DSB)的首选修复方式。HRR是一条涉及多个步骤的复杂信号转导通路,除BRCA1/2外,ATM、BARD1、PALB2、RAD51D、STK11和TP53等HRR通路相关基因的胚系突变也可使乳腺癌发生风险升高<sup>[48]</sup>。其中,PALB2基因突变携带者罹患乳腺癌的风

险显著升高<sup>[49]</sup>,且三阴性乳腺癌患者更易携带PALB2基因突变,患者预后更差,总体生存期更短<sup>[50]</sup>。TBCRC 048研究探索了PARP抑制剂奥拉帕利单药治疗同源重组通路基因胚系或体系突变的转移性乳腺癌的疗效,结果证实,奥拉帕利对PALB2胚系突变者(ORR=82%,90%CI:53%~96%)和BRCA1/2体系突变者(ORR=50%,90%CI:33%~67%)的治疗效果更佳,但ATM、CHEK2等其他HRR通路相关基因突变型未提示从奥拉帕利中获益,还需要扩大样本进一步观察<sup>[51]</sup>。



同源重组修复缺陷 (homologous recombination deficiency, HRD) 通常指细胞水平的 HRR 障碍状态, 会产生可量化的、稳定的基因组改变, 其异常提示可能从 PARP 抑制剂获益。目前, HRD 检测采用 NGS 方法, 通常包括两个部分, 即 *BRCA1/2* 突变状态及基因组不稳定性状态的评分, 或称 HRD 评分 (HRDscore)。HRD 评分一般通过对细胞内单核苷酸多态性位点 (single nucleotide polymorphism, SNP) 进行检测和计算得出。鉴于 HRR 通路以及细胞信号通路的复杂性, 通过临床检测方法实现肿瘤细胞 HRD 全面而准确的评估仍具挑战, 目前可参考《同源重组修复缺陷临床检测与应用专家共识 (2021 版)》<sup>[52]</sup>。

专家共识: HRD 作为泛癌种生物标志物评估 PARP 抑制剂在临床应用中还处于起始阶段, 目前临床上主要通过检测基因组瘢痕或 HRR 基因突变间接评估 HRD 状态, 但用于评估 HRD 状态的确切生物标志物尚无统一标准。乳腺癌 HRD 检测和临床应用的标准化仍任重而道远, 但其应用前景值得期待。

### 3.2 基于标志物的内分泌治疗

3.2.1 *ESR1* 突变 ER 有 ER $\alpha$  和 ER $\beta$  两种亚型, 其中 *ESR1* 是编码 ER $\alpha$  蛋白的基因。*ESR1* 点突变是乳腺癌患者内分泌治疗耐药的主要变异形式。与乳腺癌相关的 *ESR1* 突变形式还包括基因扩增、基因重排等。*ESR1* 点突变可导致在无雌激素激活的情况仍具有较强的 ER 活化能力, 该变异主要发生在配体结合区域 (ligand binding domain, LBD), 位点包括 D538G、Y537S、L536Q、S463P 和 E380Q 等。*ESR1* 突变在未接受治疗的原发性乳腺癌患者中发生率较低 (<3%), 但在晚期乳腺癌患者尤其是曾接受 AI 治疗的患者中发生率升高 (20%~50%)<sup>[53]</sup>。存在 *ESR1* 突变的患者, 内分泌治疗失败后转换其他 AI 治疗的疗效并不理想, 但应用氟维司群仍可获益<sup>[54]</sup>。此外, *ESR1* 突变并不影响 CDK4/6 抑制剂疗效<sup>[55]</sup>。plasmaMATCH 研究显示 AI 治疗进展之后的 *ESR1* 突变患者应用氟维司群 PFS 较短, 仅有 2.2 个月<sup>[15]</sup>。PADA-1 研究数据显示, 即使是内分泌治疗敏感患者, 若一线 AI 联合哌柏西利治疗启动前基线已经存在 *ESR1* 突变, 其中位 PFS 仅为 11 个月; 在晚期治疗中出现血液 *ESR1* 突变的中位时间为 14.2 个月, 继续使用 AI 联合哌柏西利后 5.7 个月发生进展, 而更换成氟维司群联合哌柏西利

中位 PFS 达 11.9 个月。PADA-1 研究是首个利用 ctDNA *ESR1* 监测来提前干预的研究, 一旦发现 ctDNA *ESR1* 突变则在疾病进展前将一线 AI 联合哌柏西利转变成氟维司群联合哌柏西利<sup>[56]</sup>, 该研究具有一定创新性和借鉴意义, 虽然就目前而言仅凭该研究还难以推动临床常规进行 *ESR1* 动态监测, 但该模式和提前换药的 PFS 获益对临床具有一定启示。目前针对 *ESR1* 突变的潜在治疗药物及靶点仍在不断探索中, 如 GDC-9545、Elacestrant、AZD9496、GDC-0810 等口服 SERD 药物正在临床研究及审批中<sup>[57]</sup>。根据目前研究推测, 未来在乳腺癌治疗过程中, 早期使用 *ESR1* 突变型靶向药物有可能阻止 LBD 突变发生。

专家共识: 内分泌治疗是 ER+ 复发/转移性乳腺癌患者优先推荐的治疗手段。分析 *ESR1* 基因突变状态对指导乳腺癌临床精准治疗具有重要意义。综合现有证据, *ESR1* 突变是 ER+ 乳腺癌继发性耐药的重要机制之一, 也是预后不良的指标, 而携带 *ESR1* 突变的患者仍可能从氟维司群或联合 CDK4/6 抑制剂治疗方案中获益。

3.2.2 *PIK3CA* 突变 PI3K 通路包括 *PIK3CA*、*AKT1* 和 *PTEN* 等基因, 是 HR+ 乳腺癌中最常见的突变通路, 该通路过度活化与内分泌治疗耐药高度相关。其中 *PIK3CA* 在全球 HR+ 乳腺癌中的突变率为 30%~50%, 我国人群 *PIK3CA* 突变率为 43%~49%, 主要热点突变发生于螺旋域 (E542K 和 E545K) 或激酶域 (H1047R)。*PIK3CA* 突变状态在原发和转移肿瘤中相似, 可使用肿瘤组织标本以及血浆 ctDNA, 检测方法有 PCR 或 NGS。NCCN 指南鼓励首次转移时行活检并检测 *PIK3CA* 突变, 以指导治疗决定。SAFIR02 研究显示在 HR+/HER2- 晚期乳腺癌中携带 *PIK3CA* 突变的患者预后更差, 易出现化疗耐药<sup>[58]</sup>。PALOMA3 研究提示 ctDNA 存在 *PIK3CA* 突变的患者 OS 较 *PIK3CA* 野生型患者短<sup>[59]</sup>。基于 SOLAR-1 研究, 2019 年美国 FDA 批准阿培利司与氟维司群联合用于内分泌治疗进展、绝经后、HR+、HER2-、*PIK3CA* 突变、晚期或转移性乳腺癌患者的治疗<sup>[60]</sup>。此外, AKT-1 抑制剂 Capivasertib 和 mTOR 抑制剂依维莫司联合内分泌治疗在 AI 耐药人群中均显示出获益, 但与 PI3K/PTEN 通路突变与否无关<sup>[61]</sup>。PALOMA-3 和 MONALEESA-3 研究也显示 CDK4/6 抑制剂疗效与 *PIK3CA* 突变状态无关<sup>[62-63]</sup>。

专家共识:PIK3CA基因突变可作为预测ER+乳腺癌PI3K $\alpha$ 特异性抑制剂阿培利司疗效的敏感性标志物。现行PCR检测方法可覆盖大部分PIK3CA突变形式,故建议采用经认证的试剂和平台常规对复发/转移性乳腺癌患者开展检测;NGS检测可能不会改变临床实践,但会提供更多的患者基因信息,可以为后续治疗方案的选择提供参考,因此应积极探索NGS在包含PIK3CA、ESR1、HER2等多基因联合检测中的规范应用。

**3.2.3 FGFR1扩增** 成纤维细胞生长因子受体1(fibroblast growth factor receptor 1, FGFR1)是FGFR家族中的重要一员,是一类有自身磷酸化活性的酪氨酸激酶受体,参与细胞生长分化。该基因定位于染色体8p12上,其中7.5%~17.0%的乳腺癌患者存在FGFR1过表达,且会导致PI3K/AKT和RAS/MEK/ERK信号通路异常激活,从而使ER磷酸化,然后以非雌激素依赖途径激活ER转录功能,最终导致细胞异常增殖和内分泌治疗耐药<sup>[64]</sup>。FGFR1扩增与较高的淋巴结转移、较低的ER表达以及较低的总生存率相关。MONALEESA-2<sup>[65]</sup>和PALOMA-3<sup>[62]</sup>研究显示,过表达FGFR1患者的PFS更短。FGFR抑制剂是目前研究的热点之一,临床前研究提示应用FGFR抑制剂如Lucitanib、Erdafitinib等可逆转耐药的发生<sup>[66]</sup>。一项II期临床研究显示,在一线内分泌治疗失败的伴有FGFR1变异患者中,二线应用FGFR抑制剂Dovitinib联合氟维司群较氟维司群单药可延长PFS<sup>[67]</sup>。

专家共识:FGFR1过表达与乳腺癌不良预后和内分泌治疗耐药密切相关,FGFR1抑制剂联合内分泌治疗的临床研究正在进行,有望为HR+合并FGFR1过表达患者提供更有效的治疗手段。

**3.2.4 其他标志物** CDK4/6抑制剂应用逐渐增多,探讨其潜在的疗效预测分子标志物成为热点之一。除了以上标志物,目前还发现一些标志物同样具有潜力,如PALOMA-3研究显示接受哌柏西利+氟维司群治疗的细胞周期蛋白E1(cell cycle E1, CCNE1)mRNA高表达患者PFS缩短<sup>[68]</sup>,但在MONALEESA-2和PALOMA-2研究的生物标志物分析中未发现CCNE1表达与PFS的相关性。临床前研究在哌柏西利敏感的人类乳腺癌细胞系中观察到Cyclin D、Rb高表达和P16低表达,推测Cyclin D、Rb高表达和P16低表达可

能用于预测哌柏西利治疗乳腺癌的疗效<sup>[69]</sup>。但PALOMA-1试验分析未显示P16低表达、CCND1过表达患者在PFS上的获益差异。对PALOMA-2/3试验的分析发现仅有51例患者Rb阴性表达,因此尚不能证实Rb表达状态与哌柏西利治疗疗效的关系;对CCND1状态分析也显示哌柏西利的获益与其表达高低无关<sup>[70]</sup>。胸苷激酶(thymidine kinase, TK)活性也可能作为HR+乳腺癌患者CDK4/6抑制剂疗效动态监测标志物。一项关于新辅助内分泌治疗联合哌柏西利治疗的临床试验显示,TK活性随着哌柏西利的应用而显著降低,且与Ki67表达量具有高度一致性<sup>[71]</sup>。

专家共识:CDK4/6抑制剂改善了HR+乳腺癌患者的预后,但是并非所有患者均对CDK4/6抑制剂有反应,且部分对CDK4/6抑制剂敏感的患者也可能产生获得性耐药。CCNE1高表达、Rb缺失、TK活性等在预测CDK4/6抑制剂疗效中具有潜在价值,但仍需进一步验证。

### 3.3 基于标志物的靶向治疗

**3.3.1 HER2异质性** HER2过表达是乳腺癌预后及预测靶向治疗疗效的重要标志物,25%~30%的乳腺癌患者HER2基因扩增和过表达,这也预示着较差的临床预后。HER2+乳腺癌是临床和生物学异质性极为复杂的肿瘤。HER2异质性是指肿瘤细胞的HER2基因状态在单个肿瘤中的同一区域或不同区域出现的差异,包括肿瘤内异质性和肿瘤间异质性。HER2异质性表现为不同的分子亚型、突变谱、HER2蛋白水平和免疫浸润。此外,在同一肿瘤的所有癌细胞中,HER2表达也存在不均匀现象,这导致了瘤内空间异质性。一些HER2过表达肿瘤在治疗过程中也会出现HER2低表达转变,存在时间异质性,这些分子差异有助于解释为何患者不能在相同程度上受益于抗HER2靶向治疗<sup>[72]</sup>。HER2异质性诊断标准暂定为满足以下两个条件之一:(1)>5%且<50%的肿瘤细胞FISH检测为HER2+;(2)一部分肿瘤区域HER2检测为阴性。与无HER2异质性乳腺癌患者相比,HER2异质性的患者使用恩美曲妥珠单抗(T-DM1)和帕妥珠单抗进行新辅助治疗pCR更低,预后更差。

**3.3.2 HER2低表达** HER2低表达是HER2异质性的表现之一,在HR+/HER2-及三阴性乳腺癌患者中均存在HER2低表达患者群体。既往HER2低表达和

HER2不表达人群的治疗方案相同,但是两者是完全不同的生物学亚型,其临床病理学特征具有明显差异性,包括HR+率的差异、HR+患者接受新辅助化疗后pCR的差异、耐药性HR患者的生存期差异等<sup>[8]</sup>。DESTINY-Breast04研究显示无论在HR+组还是在全人群组,T-DXd与传统化疗相比,其中位无进展生存期均延长近一倍,且乳腺癌疾病进展风险降低近50%<sup>[73]</sup>。总之,DESTINY-Breast04研究数据对HER2表达的病理检测提出了新的挑战。未来期待开发系统化、标准化的病理学检测方法,从而精确判读HER2表达水平,以助力更精准的治疗。随着新一代抗HER2 ADC药物在临床实践中不断应用,HER2检测亟需进一步规范,以指导抗HER2精准治疗。

**3.3.3 ERBB2基因突变** 约4%的乳腺癌患者存在HER2(ERBB2)基因扩增性变异,其中点突变发生率最高,为2.0%~2.4%。采用常规IHC检测无法明确HER2突变情况,只能通过NGS或数字PCR检测明确。部分ERBB2点突变可导致HER2通路发生不依赖配体的激活,从而导致肿瘤增殖和侵袭<sup>[74]</sup>。但是,ERBB2点突变与HER2基因扩增并没有明确的联系。研究发现,ERBB2点突变可能导致传统抗HER2治疗的获得性耐药,如L755S、V777L、D769Y等突变提示对曲妥珠单抗原发或继发耐药,L755S、D769Y、V842I等突变提示对拉帕替尼耐药,其中有p.L755S突变的患者表现出对曲妥珠单抗和拉帕替尼耐药,但是来那替尼或吡咯替尼有长期有效获益的个案报道<sup>[75]</sup>。ERBB2突变与抗雌激素治疗耐药也有关,如L755S和V777L突变可导致芳香化酶抑制剂耐药,但该耐药可被氟维司群联合来那替尼方案逆转。

**专家共识:**HER2是肿瘤增殖、侵袭的重要驱动,除HER2基因扩增外,HER2异质性、HER2低表达、ERBB2点突变均可影响乳腺癌患者预后及抗HER2治疗反应。以T-DXd为代表的新一代抗HER2 ADC药物有望对抗HER2低表达和异质性难题。此外,采用泛HER酪氨酸激酶抑制剂,如来那替尼、吡咯替尼可能部分逆转HER2点突变介导的耐药。

**3.3.4 EGFR/HER3/HER4过表达** 表皮生长因子受体家族包括HER1(EGFR)、HER2、HER3、HER4 4个成员,其中HER2可与EGFR/HER3/HER4等形成异源二聚体,从而导致下游信号通路激活,进而介导肿瘤细

胞增殖、侵袭。EGFR在三阴性乳腺癌表达率最高,且与较高的病理核分级、腋窝淋巴结转移、较低的化疗敏感性以及较短的PFS和OS相关<sup>[76]</sup>。EGFR过表达是曲妥珠单抗耐药和内分泌治疗耐药的机制之一。在HER家族成员形成的多种二聚体中,HER2/HER3促细胞增殖生长信号最强<sup>[77]</sup>,其中20%~30%的乳腺癌患者存在HER3基因过表达,与抗HER2曲妥珠单抗治疗耐药相关。与其他HER家族成员不同,HER4过表达往往可以起到延缓肿瘤细胞增殖,促进未成熟细胞分化的作用。

**专家共识:**EGFR/HER3过表达与乳腺癌患者不良预后呈正相关,也与曲妥珠单抗耐药相关,EGFR/HER3/HER4的疗效预测价值还需更大样本的研究证实。

**3.3.5 PI3K/AKT/PTEN通路活化** PIK3CA/AKT1/PTEN通路即PAM通路,主要包括PI3K、AKT、mTOR等3个靶点。在三阴性乳腺癌中,针对AKT靶点的药物有Capiwasertib和Ipatasertib。PAKT II期临床研究显示,与仅化疗相比,Capiwasertib联合紫杉醇的中位PFS延长1.7个月(5.9个月 vs 4.2个月),中位OS获益6.5个月(19.1个月 vs 12.6个月),其中PIK3CA/AKT1/PTEN基因突变的患者PFS和OS获益更显著,说明该人群可能更适合Capiwasertib治疗<sup>[78]</sup>。在LOTUS II期研究中,紫杉醇联合Ipatasertib一线治疗,联合组中位PFS和OS也显示获益<sup>[79]</sup>。IPATunity130研究是III期临床研究,采用FoundationOne®CDx检测PIK3CA/AKT1/PTEN突变,然后以Ipatasertib联合紫杉醇一线治疗PIK3CA/AKT1/PTEN基因变异的晚期三阴性乳腺癌和HR+/HER2-乳腺癌,结果并未观察到PFS获益<sup>[80]</sup>,与LOTUS II期研究结果相反。因此,这类药物能否用于PIK3CA/AKT1/PTEN基因突变患者还有待进一步研究。

**专家共识:**PIK3CA/AKT1/PTEN通路不仅在HR+乳腺癌患者中易变异,在三阴性乳腺癌中也常见PTEN缺失等,因此AKT抑制剂等靶向治疗联合化疗在三阴性乳腺癌中仍需进一步确认其疗效和最佳获益人群。

### 3.4 基于标志物的免疫治疗

**3.4.1 PD-L1表达** 免疫检查点抑制剂在多种恶性肿瘤中取得了令人振奋的结果,但是受益群体也相对有限,因此亟需挖掘有效的标志物以筛选优势人群。KEYNOTE-355试验<sup>[20]</sup>显示,在PD-L1 CPS≥10的晚期

三阴性乳腺癌患者群体中,帕博利珠单抗联合化疗组显示了优于单独化疗的疗效,且联合组疗效随PD-L1表达增加而提高。该研究还显示PD-L1 CPS  $\geq 20$ 组的中位PFS与CPS  $\geq 10$ 组相当,因此将PD-L1的理想值界定为CPS  $\geq 10$ 。对于HER2+乳腺癌,KATE2研究证实阿替利珠单抗联合T-DM1较T-DM1单药可延长PD-L1阳性患者的中位PFS(8.4个月 vs 4.1个月),但未达到统计学差异<sup>[81]</sup>。综上所述,PD-L1可作为免疫检查点抑制剂疗效预测指标之一,但部分PD-L1阴性患者仍能从免疫检查点抑制剂治疗中获益,因此仍需探索其他免疫相关指标来预测免疫治疗疗效。

**3.4.2 肿瘤浸润淋巴细胞表达** 肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TILs)是一类单核免疫细胞,是影响肿瘤免疫微环境的重要组成部分,目前常用免疫组化或免疫荧光技术检测肿瘤组织中的TILs<sup>[82]</sup>。高TILs与三阴性乳腺癌和HER2+乳腺癌的pCR、DFS和OS延长呈正相关<sup>[83]</sup>。在ER+/HER2-乳腺癌中,TILs增高预示着更短的无病生存时间,其中术后出现远处转移的患者,TILs浸润程度越高转移后的OS越短。因此,TILs浸润程度对不同分子亚型乳腺癌的预后指示效应不同<sup>[84]</sup>。也有研究显示,PD-1/PD-L1抑制剂的临床疗效与PD-L1表达和TILs状态相关,其中PD-L1+TIL+亚型最有可能对PD-1/PD-L1抑制剂有效。IMpassion130研究将转移性三阴性乳腺癌PD-L1阳性患者的TILs分布分为三种免疫表型:免疫炎症型(肿瘤细胞内部、基质、周围环境均有大量免疫细胞浸润)、免疫豁免型(肿瘤细胞周围存在大量免疫细胞)、免疫沙漠型(肿瘤细胞内核和外围基质均缺乏T细胞),其中免疫检查点抑制剂在免疫炎症型易发挥抗肿瘤效应,而免疫沙漠型和免疫豁免型均被认为是非免疫感染表型,临床获益并不明显<sup>[85]</sup>。因此,建议评估乳腺癌患者的TILs水平,其对评估患者的临床预后和预测免疫治疗疗效具有一定作用。

**3.4.3 肿瘤突变负荷** 肿瘤突变负荷(tumor mutational burden, TMB)是全基因组中计入胚系DNA变体后体细胞突变的数目,具体指肿瘤组织内所评估基因的外显子编码区每兆碱基中发生置换和插入缺失突变的总数。乳腺癌的TMB与分子分型相关,平均总突变计数三阴性乳腺癌最高,然后依次为HER2+、Luminal

B型、Luminal A型。三阴性乳腺癌和HER2+难治性晚期乳腺癌患者中,TMB较高的患者对免疫检查点抑制剂反应更好<sup>[86]</sup>。2020年6月16日,美国FDA批准帕博利珠单抗用于治疗不可切除或转移性实体瘤伴高TMB且无其他治疗选择的(实体瘤)患者。TAPUR研究<sup>[87]</sup>观察纳武利尤单抗联合低剂量伊匹木单抗治疗TMB高(TMB  $\geq 10$  Mut/Mb)的HER2阴性晚期乳腺癌患者,结果ORR为16.7%,达到了主要研究终点。值得注意的是,该研究中TMB  $\geq 14$  Mut/Mb的患者很少,但其ORR达到60.0%,因此仍需进一步研究选择接受免疫检查点抑制剂治疗患者的最佳TMB临界值。KEYNOTE-119研究也显示,晚期三阴性乳腺癌患者TMB与帕博利珠单抗治疗的临床获益呈正相关,但与化疗疗效无关<sup>[88]</sup>。《肿瘤突变负荷检测及临床应用中国专家共识(2020年版)》指出,对肿瘤组织进行全外显子组测序是获得TMB的金标准,应保证检出突变频率大于5%的体细胞突变<sup>[89]</sup>。但全外显子测序成本较高,肿瘤组织基因组靶向测序检测区域设定不同可影响TMB值,因此应进行全外显子数据校正后再使用。有研究表明,无法获得肿瘤组织或需动态监测病情的患者,基于NCC-GP150基因组合检测的血液肿瘤突变负荷(blood tumor mutation burden, bTMB)可能是潜在的生物标志物<sup>[90]</sup>。但目前检测TMB的方法及判读标准均未统一,且TMB预测免疫治疗效果仍存在一定争议,因此可能需要更多影响因素进行综合评估。

**3.4.4 微卫星不稳定性** 微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)是散布在整个基因组编码区和非编码区重复的1~6个碱基的短DNA序列,易出现复制错误。此类误差可通过错配修复基因(mismatch repair, MMR)系统进行修正,从而保持微卫星的稳定性。当MMR系统由于遗传或表观遗传事件发生缺陷时,可导致DNA复制错误的积累,这种现象被称为MSI。其中微卫星高度不稳定(microsatellite instability high, MSI-H)肿瘤具有特征性的高度突变,多肽表达丰富,可作为新抗原引发快速免疫反应。由于不稳定和高度突变的性质,部分恶性肿瘤表达高水平检查点蛋白,包括PD-1和PD-L1,这也使MSI-H肿瘤对PD-L1/PD-1抑制剂免疫疗法更敏感<sup>[91]</sup>。2017年,美国FDA基于5项单臂研究(KEYNOTE-016/164/012/028/158)批准帕博利珠单抗用于先前治疗后进展的MSI-H/dMMR实体

瘤患者。MSI-H是首个泛实体瘤免疫治疗生物标志物。但是,乳腺癌中MSI-H发生频率极低(0%~1.5%)<sup>[92]</sup>,因此目前仍缺乏MSI-H乳腺癌人群的临床疗效数据。MSI状态可通过PCR或NGS直接检测,也可以通过dMMR的编码蛋白进行免疫组化(MLH1、PMS2、MSH2、MSH6)间接检测,但不同检测方法的检测结果可能存在一定误差,需对检测标准进行统一。

专家共识:PD-L1、TILs、TMB及MSI可作为乳腺癌患者预后评估及免疫检查点抑制剂疗效预测标志物,但仍需大样本研究验证这些标志物作为免疫治疗伴随诊断标志物及其指导新型免疫治疗策略的应用价值。

#### 4 小结

随着医学科学技术的进步和发展,尤其是NGS技术的快速发展引领着乳腺癌精准治疗的大变革,越来越

越多的肿瘤突变驱动基因逐渐被挖掘。目前,分子肿瘤专家组(molecular tumor board, MTB)模式逐渐在临床上普及。MTB精准治疗模式研讨会是由肿瘤临床医师、分子病理专家、遗传学专家和基础研究科学家共同组成,目的是通过多学科讨论,整合多样化的患者信息,提出更精确的以患者为中心的个性化临床诊疗模式。本专家共识针对乳腺癌精准治疗的相关靶标给出了专家组意见,旨在提高乳腺癌的精准诊疗水平,也为MTB模式的开展提供科学依据。然而,乳腺癌的精准诊疗仍任重道远,未来还需科学家、医学工作者以及药企等密切协作,为乳腺癌的精准治疗及标志物研究添砖加瓦。

利益冲突声明:本共识由专家组内部成员针对性讨论得出,讨论过程中,所有参与者均不存在利益冲突,共识专家组成员与生物医药企业之间也无利益关系。

### 编写专家组成员

#### 编写专家组学术顾问(按姓氏拼音排序)

陈策实 中国科学院昆明动物研究所  
邢金良 中国人民解放军空军军医大学

#### 编写专家组组长

孙 涛 辽宁省肿瘤医院

#### 编写专家(按姓氏拼音排序)

蔡 莉 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院  
曹孟儒 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院  
方凤奇 大连医科大学附属第一医院  
何邦顺 南京市第一医院  
胡 欣 复旦大学附属肿瘤医院  
胡志远 中国科学院国家纳米科学中心  
李 曼 大连医科大学附属第二医院  
李慧慧 山东省肿瘤医院  
李建一 辽宁省肿瘤医院  
李 荣 南方医科大学南方医院  
李兴睿 华中科技大学同济医学院附属同济医院  
刘 蜀 贵州医科大学附属医院  
陆劲松 上海交通大学医学院附属仁济医院  
陆元志 暨南大学附属第一医院  
吕 峥 吉林大学第一医院  
欧阳取长 湖南省肿瘤医院  
齐晓伟 重庆市西南医院(陆军军医大学附属第一医院)  
宋玉华 青岛大学附属医院

佟仲生 天津市肿瘤医院  
王碧云 复旦大学附属肿瘤医院  
王海波 青岛大学医学院附属医院  
王红霞 上海交通大学附属第一人民医院  
王 涛 中国人民解放军总医院第五医学中心  
王树森 中山大学肿瘤医院  
王 殊 北京大学人民医院  
王永胜 山东省肿瘤医院  
徐君南 辽宁省肿瘤医院  
闫 敏 河南省肿瘤医院  
杨 华 河北大学附属医院  
杨 谨 西安交通大学第一医院  
殷文谨 上海交通大学医学院附属仁济医院  
袁 芃 中国医学科学院肿瘤医院  
张国强 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院

#### 秘书组

董方圆 辽宁省肿瘤医院  
段羊羊 辽宁省肿瘤医院  
高志超 辽宁省肿瘤医院  
井明晰 辽宁省肿瘤医院  
李 欢 辽宁省肿瘤医院  
李晓睿 辽宁省肿瘤医院  
刘丽男 辽宁省肿瘤医院  
吴 杰 辽宁省肿瘤医院  
张 亮 辽宁省肿瘤医院

## 参 考 文 献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, 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.
- [2] GIULIANO A E, EDGE S B, HORTOBAGYI G N. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(7):1783-1785.
- [3] 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(2021年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(10):954-1040.
- [4] ALLISON K H, HAMMOND M E H, DOWSETT M, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(12):1346-1366.
- [5] BADVE S S, BAEHNER F L, GRAY R P, et al. Estrogen- and progesterone-receptor status in ECOG 2197: comparison of immunohistochemistry by local and central laboratories and quantitative reverse transcription polymerase chain reaction by central laboratory[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(15):2473-2481.
- [6] 《乳腺癌 HER2 检测指南(2019版)》编写组. 乳腺癌 HER2 检测指南(2019版)[J]. *中华病理学杂志*, 2019, 48(3):169-175.
- [7] 中国临床肿瘤学会乳腺癌专业委员会, 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 人表皮生长因子受体 2 阳性乳腺癌临床诊疗专家共识(2021版)[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(17):1226-1231.
- [8] MODI S, PARK H, MURTHY R K, et al. Antitumor Activity and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Low-Expressing Advanced Breast Cancer: Results From a Phase I b Study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(17):1887-1896.
- [9] JIANG Z, LI J, CHEN J, et al. Chinese society of clinical oncology (CSCO) Breast Cancer Guidelines 2022 [J]. *Transl Breast Cancer Res*, 2022, 3. DOI: 10.21037/tber-22-21.
- [10] BOYACI C, SUN W, ROBERTSON S, et al. Independent Clinical Validation of the Automated Ki67 Scoring Guideline from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(11):1612.
- [11] LAENKHOLOM A V, JENSEN M B, ERIKSEN J O, et al. PAM50 Risk of Recurrence Score Predicts 10-Year Distant Recurrence in a Comprehensive Danish Cohort of Postmenopausal Women Allocated to 5 Years of Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Early Breast Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(8):735-740.
- [12] SCHETTINI F, CHIC N, BRASO-MARISTANY F, et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer[J]. *NPJ Breast Cancer*, 2021, 7(1):1.
- [13] JIANG Y Z, LIU Y, XIAO Y, et al. Molecular subtyping and genomic profiling expand precision medicine in refractory metastatic triple-negative breast cancer: the FUTURE trial[J]. *Cell Res*, 2021, 31(2):178-186.
- [14] LIU X, LI J, CADILHA B L, et al. Epithelial-type systemic breast carcinoma cells with a restricted mesenchymal transition are a major source of metastasis[J]. *Sci Adv*, 2019, 5(6):eaav4275.
- [15] TURNER N C, KINGSTON B, KILBURN L S, et al. Circulating tumour DNA analysis to direct therapy in advanced breast cancer (plasmaMATCH): a multicentre, multicohort, phase 2a, platform trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(10):1296-1308.
- [16] VALACHIS A, NEARCHOU A D, LIND P. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 144(3):443-455.
- [17] 中华医学会病理学分会, 国家病理质控中心. BRCA1/2 数据解读中国专家共识(2021版)[J]. *中华病理学杂志*, 2021, 50(6):565-571.
- [18] 中国医师协会精准治疗委员会乳腺癌专业委员会, 中华医学会儿肿瘤学分会乳腺肿瘤学组, 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国乳腺癌患者 BRCA1/2 基因检测与临床应用专家共识(2018年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2018, 28(10):787-798.
- [19] LIU Y, WANG H, WANG X, et al. Prevalence and reclassification of BRCA1 and BRCA2 variants in a large, unselected Chinese Han breast cancer cohort[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1):18.
- [20] ROBSON M E, TUNG N, CONTE P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(4):558-566.
- [21] LITTON J K, HURVITZ S A, MINA L A, et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(11):1526-1535.
- [22] KONSTANTINOPOULOS P A, WAGGONER S, VIDAL G A, et al. Single-Arm Phases 1 and 2 Trial of Niraparib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Recurrent Platinum-Resistant Ovarian Carcinoma[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(8):1141-1149.
- [23] TUTT A N J, GARBER J E, KAUFMAN B, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(25):2394-2405.
- [24] TUTT A, TOVEY H, CHEANG M C U, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial[J]. *Nat Med*, 2018, 24(5):628-637.
- [25] VON MINCKWITZ G, SCHNEEWEISS A, LOIBL S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7):747-756.
- [26] CORTES J, CESCION D W, RUGO H S, 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.
- [27] 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.
- [28] RIZZO A, CUSMAI A, ACQUAFREDDA S, et al. KEYNOTE-522, IMpassion031 and GeparNUEVO: changing the paradigm of neoadjuvant immune checkpoint inhibitors in early triple-negative breast

- cancer[J].*Future Oncol*, 2022, 18(18):2301-2309.
- [29] YEONG J, TAN T, CHOW Z L, et al. Multiplex immunohistochemistry/immunofluorescence (mIHC/IF) for PD-L1 testing in triple-negative breast cancer: a translational assay compared with conventional IHC[J]. *J Clin Pathol*, 2020, 73(9):557-562.
- [30] 《乳腺癌新辅助治疗的病理诊断专家共识(2020版)》编写组. 乳腺癌新辅助治疗的病理诊断专家共识(2020版)[J]. *中华病理学杂志*, 2020, 49(4):296-304.
- [31] XU L, LIU Y, FAN Z, et al. Assessment of CPS + EG, Neo-Bioscore and Modified Neo-Bioscore in Breast Cancer Patients Treated With Preoperative Systemic Therapy: A Multicenter Cohort Study [J]. *Front Oncol*, 2021, 11:606477.
- [32] ELLIS M J, MA C. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 105(Suppl 1):33-43.
- [33] SMITH I, ROBERTSON J, KILBURN L, et al. Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(11):1443-1454.
- [34] HOFMANN D, NITZ U, GLUZ O, et al. WSG ADAPT - adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer: study protocol for a prospective, multi-center, controlled, non-blinded, randomized, investigator initiated phase II/III trial [J]. *Trials*, 2013, 14:261.
- [35] HARBECK N, RASTOGI P, MARTIN M, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki67 analysis from the monarchE study[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(12):1571-1581.
- [36] KUROZUMI S, MATSUMOTO H, INOUE K, et al. Impact of combining the progesterone receptor and preoperative endocrine prognostic index (PEPI) as a prognostic factor after neoadjuvant endocrine therapy using aromatase inhibitors in postmenopausal ER positive and HER2 negative breast cancer[J]. *PLoS One*, 2018, 13(8):e0201846.
- [37] ELLIS M J, SUMAN V J, HOOG J, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype—ACOSOG Z1031[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(17):2342-2349.
- [38] PAGANI O, FRANCIS P A, FLEMING G F, et al. Absolute Improvements in Freedom From Distant Recurrence to Tailor Adjuvant Endocrine Therapies for Premenopausal Women: Results From TEXT and SOFT[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(12):1293-1303.
- [39] TAJIRI W, IJICHI H, TAKIZAWA K, et al. The clinical usefulness of the CTS5 in the prediction of late distant recurrence in postmenopausal women with estrogen receptor-positive early breast cancer[J]. *Breast Cancer*, 2021, 28(1):67-74.
- [40] NOORDHOEK I, TREUNER K, PUTTER H, et al. Breast Cancer Index Predicts Extended Endocrine Benefit to Individualize Selection of Patients with HR(+) Early-stage Breast Cancer for 10 Years of Endocrine Therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(1):311-319.
- [41] NITZ U A, GLUZ O, KUMMEL S, et al. Endocrine Therapy Response and 21-Gene Expression Assay for Therapy Guidance in HR+/HER2- Early Breast Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(23):2557-2567.
- [42] SPARANO J A, GRAY R J, MAKOWER D F, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(2):111-121.
- [43] KALINSKY K, BARLOW W E, GRALOW J R, et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(25):2336-2347.
- [44] CARDOSO F, VAN'T VEER L J, BOGAERTS J, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(8):717-729.
- [45] TSAI M, LO S, AUDEH W, et al. Association of 70-Gene Signature Assay Findings With Physicians' Treatment Guidance for Patients With Early Breast Cancer Classified as Intermediate Risk by the 21-Gene Assay[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(1):e173470.
- [46] ZHANG S, LIU B, ZHOU M, et al. The beneficial role of Asian-based RecurIndex test in the prognostic prediction in Chinese male breast cancer patients[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):7657.
- [47] SESTAK I, MARTIN M, DUBSKY P, et al. Prediction of chemotherapy benefit by EndoPredict in patients with breast cancer who received adjuvant endocrine therapy plus chemotherapy or endocrine therapy alone[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 176(2):377-386.
- [48] DALY M B, PAL T, BERRY M P, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2021, 19(1):77-102.
- [49] YANG X, LESLIE G, DOROSZUK A, et al. Cancer Risks Associated With Germline PALB2 Pathogenic Variants: An International Study of 524 Families[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(7):674-685.
- [50] ANTONIOU A C, CASADEI S, HEIKKINEN T, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(6):497-506.
- [51] TUNG N M, ROBSON M E, VENTZ S, et al. TBCRC 048: Phase II Study of Olaparib for Metastatic Breast Cancer and Mutations in Homologous Recombination-Related Genes [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(36):4274-4282.
- [52] 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会遗传性肿瘤标志物协作组, 中华医学会病理学分会分子病理学组. 同源重组修复缺陷临床检测与应用专家共识(2021版)[J]. *中国癌症防治杂志*, 2021, 13(4):329-338.
- [53] JESELSON R, BUCHWALTER G, DE ANGELIS C, et al. ESR1 mutations—a mechanism for acquired endocrine resistance in breast cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2015, 12(10):573-583.
- [54] TURNER N C, SWIFT C, KILBURN L, et al. ESR1 Mutations and Overall Survival on Fulvestrant versus Exemestane in Advanced Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: A Combined Analysis of the Phase III SoFEA and EFECT Trials [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(19):5172-5177.
- [55] TOLANEY S M, TOI M, NEVEN P, et al. Clinical Significance of

- PIK3CA and ESR1 Mutations in Circulating Tumor DNA: Analysis from the MONARCH 2 Study of Abemaciclib plus Fulvestrant [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(8):1500-1506.
- [56] BIDARD F C, CALLENS C, DALENC F, et al. Prognostic impact of ESR1 mutations in ER+ HER2- MBC patients prior treated with first line AI and palbociclib; An exploratory analysis of the PADA-1 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(Suppl 15):1010.
- [57] BARDIA A, KAKLAMANI V, WILKS S, et al. Phase I Study of Elacestrant (RAD1901), a Novel Selective Estrogen Receptor Degradable, in ER-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(12):1360-1370.
- [58] BACHELOT T, FILLERON T, BIECHE I, et al. Durvalumab compared to maintenance chemotherapy in metastatic breast cancer: the randomized phase II SAFIRO2-BREAST IMMUNO trial [J]. *Nat Med*, 2021, 27(2):250-255.
- [59] TURNER N C, SLAMON D J, RO J, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(20):1926-1936.
- [60] ANDRÉ F, CIRUELOS E, RUBOVSKY G, et al. Alpelisib for PIK3CA - Mutated, Hormone Receptor - Positive Advanced Breast Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(20):1929-1940.
- [61] JONES R H, CASBARD A, CARUCCI M, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor - positive breast cancer (FAKTION): a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(3):345-357.
- [62] CRISTOFANILLI M, TURNER N C, BONDARENKO I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone - receptor - positive, HER2 - negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(4):425-439.
- [63] SLAMON D J, NEVEN P, CHIA S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3 [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(24):2465-2472.
- [64] DIENSTMANN R, RODON J, PRAT A, et al. Genomic aberrations in the FGFR pathway: opportunities for targeted therapies in solid tumors [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(3):552-563.
- [65] SONKE G S, HART L L, CAMPONE M, et al. Ribociclib with letrozole vs letrozole alone in elderly patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 167(3):659-669.
- [66] SOBHANI N, FASSL A, MONDANI G, et al. Targeting Aberrant FGFR Signaling to Overcome CDK4/6 Inhibitor Resistance in Breast Cancer [J]. *Cells*, 2021, 10(2):293.
- [67] MUSOLINO A, CAMPONE M, NEVEN P, et al. Phase II, randomized, placebo-controlled study of dovitinib in combination with fulvestrant in postmenopausal patients with HR(+), HER2(-) breast cancer that had progressed during or after prior endocrine therapy [J]. *Breast Cancer Res*, 2017, 19(1):18.
- [68] TURNER N C, LIU Y, ZHU Z, et al. Cyclin E1 Expression and Palbociclib Efficacy in Previously Treated Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(14):1169-1178.
- [69] FINN R S, DERING J, CONKLIN D, et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro [J]. *Breast Cancer Res*, 2009, 11(5):R77.
- [70] PANDEY K, AN H J, KIM S K, et al. Molecular mechanisms of resistance to CDK4/6 inhibitors in breast cancer: A review [J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(5):1179-1188.
- [71] MCCARTNEY A, BONECHI M, DE LUCA F, et al. Plasma Thymidine Kinase Activity as a Biomarker in Patients with Luminal Metastatic Breast Cancer Treated with Palbociclib within the TRENd Trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(9):2131-2139.
- [72] HAMILTON E, SHASTRY M, SHILLER S M, et al. Targeting HER2 heterogeneity in breast cancer [J]. *Cancer Treat Rev*, 2021, 100:102286.
- [73] 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.
- [74] COCCO E, LOPEZ S, SANTIN A D, et al. Prevalence and role of HER2 mutations in cancer [J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 199:188-196.
- [75] GAO Z, XU J, WANG Y, et al. Case Report: Effective Treatment With Pyrotinib and Capecitabine in a Heavily Pretreated Locally Advanced Breast Cancer Harboring Both HER2 Overexpression and Mutant [J]. *Front Oncol*, 2021, 11:715554.
- [76] YOU K S, YI Y W, CHO J, et al. Potentiating Therapeutic Effects of Epidermal Growth Factor Receptor Inhibition in Triple-Negative Breast Cancer [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(6):589.
- [77] HYMAN D M, PIHA-PAUL S A, WON H, et al. HER kinase inhibition in patients with HER2- and HER3-mutant cancers [J]. *Nature*, 2018, 554(7691):189-194.
- [78] SCHMID P, ABRAHAM J, CHAN S, et al. Capivasertib Plus Paclitaxel Versus Placebo Plus Paclitaxel As First-Line Therapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: The PAKT Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(5):423-433.
- [79] DENT R, OLIVEIRA M, ISAKOFF S J, et al. Final results of the double-blind placebo-controlled randomized phase 2 LOTUS trial of first-line ipatasertib plus paclitaxel for inoperable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2021, 189(2):377-386.
- [80] TURNER N, DENT R A, O'SHAUGHNESSY J, et al. Ipatasertib plus paclitaxel for PIK3CA/AKT1/PTEN-altered hormone receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer: primary results from cohort B of the IPATunity130 randomized phase 3 trial [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2022, 191(3):565-576.
- [81] MENS L A, ESTEVA F J, BERESFORD M, et al. Trastuzumab emtansine plus atezolizumab versus trastuzumab emtansine plus placebo in previously treated, HER2-positive advanced breast cancer (KATE2): a phase 2, multicentre, randomised, double-blind trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(10):1283-1295.



- [82] ZHANG Y, CHEN L. Classification of Advanced Human Cancers Based on Tumor Immunity in the MicroEnvironment (TIME) for Cancer Immunotherapy [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2 (11) : 1403-1404.
- [83] DENKERT C, VON MINCKWITZ G, DARB-ESFAHANI S, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(1):40-50.
- [84] MIYOSHI Y, SHIEN T, OGIYA A, et al. Associations in tumor infiltrating lymphocytes between clinicopathological factors and clinical outcomes in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor type 2 negative breast cancer [J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(2):2177-2186.
- [85] SCHMID P, RUGO H S, ADAMS S, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(1):44-59.
- [86] YARCHOAN M, HOPKINS A, JAFFEE E M. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(25):2500-2501.
- [87] ALVA A S, MANGAT P K, GARRETT-MAYER E, et al. Pembrolizumab in Patients With Metastatic Breast Cancer With High Tumor Mutational Burden: Results From the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(22):2443-2451.
- [88] WINER E P, LIPATOV O, IM S A, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-119): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(4):499-511.
- [89] 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会遗传性肿瘤标志物协作组, 中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会分子病理协作组. 肿瘤突变负荷检测及临床应用中国专家共识(2020年版) [J]. *中国癌症防治杂志*, 2020, 12(5):485-494.
- [90] WANG Z, DUAN J, CAI S, et al. Assessment of Blood Tumor Mutational Burden as a Potential Biomarker for Immunotherapy in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer With Use of a Next-Generation Sequencing Cancer Gene Panel [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(5):696-702.
- [91] WILLIS J A, REYES-URIBE L, CHANG K, et al. Immune Activation in Mismatch Repair-Deficient Carcinogenesis: More Than Just Mutational Rate [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(1):11-17.
- [92] WEN Y H, BROGI E, ZENG Z, et al. DNA mismatch repair deficiency in breast carcinoma: a pilot study of triple-negative and non-triple-negative tumors [J]. *Am J Surg Pathol*, 2012, 36(11):1700-1708.
- [收稿 2022-05-16][修回 2022-08-12][编辑 罗惠予/游雪梅]