



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.05.01

文章编号: 2095-1264(2025)05-0565-07

## 2025 年 ASCO 乳腺癌重要研究进展\*

刘斌亮, 胡哲煜, 谢 宁, 欧阳取长\*

(湖南省肿瘤医院/中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院 乳腺内科, 湖南长沙, 410013)

**摘要:** 2025 年美国临床肿瘤学会(ASCO)年会发布了乳腺癌领域多项重要研究进展, 涉及 HR+/HER2-、HER2+ 及三阴性乳腺癌等主要分子亚型的治疗突破, 显著推进了精准分层治疗策略的发展。在早期乳腺癌辅助治疗领域, CDK4/6 抑制剂展现出显著临床获益, DAWNA-A 与 NATALEE 研究分别证实该类药物在中国人群及绝经前患者群体中的疗效优势。新一代口服选择性雌激素受体降解剂(SERD)imlunestrant、camizestrant 与 vepdegestrant 在多项 III 期临床试验中展现出良好的疗效与安全性。针对 PIK3CA 突变患者, PI3K $\alpha$  抑制剂伊那利塞的联合治疗方案可显著改善生存预后并延迟化疗介入时机。在 HER2+ 乳腺癌治疗方面, DESTINY-Breast09 研究显示 T-DXd 联合帕妥珠单抗一线治疗方案较传统化疗联合双抗方案具有显著的无进展生存期(PFS)优势; 中国主导的 neoCARHP 研究首次在新辅助治疗阶段证实了不含卡铂方案的非劣效性及更优的安全性特征。三阴性乳腺癌治疗领域, ASCENT-04/KEYNOTE-D19 研究显示戈沙妥珠单抗(SG)联合帕博利珠单抗在 PD-L1 阳性患者一线治疗中的疗效显著优于传统化疗联合免疫治疗方案。此外, BRCA 突变亚型与患者预后的相关性研究、ctDNA 指导下的动态治疗干预等前沿探索也取得重要进展。本文将对 2025 年 ASCO 年会乳腺癌领域关键研究进行系统性综述, 并探讨其对临床实践与未来研究方向的潜在影响。

**关键词:** 乳腺癌; ASCO; CDK4/6 抑制剂; SERD; ADC; 免疫治疗; ctDNA

**中图分类号:** R737.9 **文献标识码:** A

## Key research advances in breast cancer at the 2025 ASCO annual meeting\*

LIU Binliang, HU Zheyu, XIE Ning, OUYANG Quchang\*

(Department of Breast Medical Oncology, Hunan Cancer Hospital/the Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha, 410013, Hunan, China)

**Abstract:** At the 2025 American Society of Clinical Oncology (ASCO) annual meeting, several pivotal studies in the field of breast cancer were presented, covering major molecular subtypes including HR+/HER2-, HER2-positive, and triple-negative breast cancer (TNBC). These advances further promote precision and stratified treatment strategies. CDK4/6 inhibitors showed favorable results in the adjuvant setting, with the DAWNA-A and NATALEE trials confirming their efficacy in Chinese and premenopausal populations, respectively. Novel oral selective estrogen receptor degraders (SERDs), including imlunestrant, camizestrant, and vepdegestrant, demonstrated promising efficacy and safety in multiple phase III trials. For patients with PIK3CA-mutated tumors, the PI3K $\alpha$  inhibitor inavolisib significantly improved survival outcomes and delayed the need for chemotherapy. In the HER2-positive subtype, the DESTINY-Breast09 trial revealed that trastuzumab deruxtecan (T-DXd) combined with pertuzumab outperformed the conventional chemotherapy plus dual HER2-tar-

\*基金项目: 湖南省自然科学基金资助项目(2023JJ60464); 湖南省自然科学基金青年基金资助项目(2024JJ6289); 长沙市自然科学基金资助项目(kq2403120); 湖南省肿瘤医院攀登计划资助项目(ZX2021005); 湖南省肿瘤医院攀登计划启航基金资助项目(QH2023006); 湖南省肿瘤医院高层次人才五年行动计划支持(20250731-1050)。

作者简介: 刘斌亮, 博士, 主治医师, 研究方向为乳腺恶性肿瘤的内科诊治及临床转化研究。

\*通信作者: 欧阳取长, 博士, 主任医师, 研究方向为乳腺恶性肿瘤的内科诊治及临床转化研究。

geted regimen as first-line treatment. Additionally, the Chinese-led neoCARHP trial provided evidence supporting the non-inferiority and lower toxicity of a carboplatin-sparing neoadjuvant approach. For TNBC, the ASCENT-04/KEYNOTE-D19 trial demonstrated that sacituzumab govitecan combined with pembrolizumab offered superior progression-free survival compared to standard chemotherapy plus immunotherapy in PD-L1-positive patients. Moreover, studies on the prognostic impact of BRCA mutation types and ctDNA-guided dynamic treatment interventions attracted notable attention. This review summarizes the major breast cancer-related findings presented at the 2025 ASCO Annual Meeting and discusses their potential implications for clinical practice and future research.

**Keywords:** Breast cancer; ASCO; CDK4/6 inhibitors; SERD; ADC; Immunotherapy; ctDNA

## 0 前言

2025 年美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 年会于 2025 年 5 月 31 日至 6 月 4 日在美国芝加哥召开, 作为全球最具影响力的肿瘤学学术会议之一, 本届年会以“知识付诸行动, 共建美好未来”为主题。乳腺癌领域的研究成果成为大会的核心关注点, 多项 III 期临床试验数据的公布及新药数据的披露, 不仅加深了人们对乳腺癌分子机制的理解, 也为不同分子亚型的个体化治疗提供了新的循证医学依据。

在本届 ASCO 年会上, 乳腺癌治疗领域的突破性进展涵盖激素受体阳性 (hormone receptor positive, HR+)/人表皮生长因子受体 2 阴性 (human epidermal growth factor receptor 2 negative, HER2-)、HER2+ 及三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 等主要分子亚型, 研究重点聚焦于四个关键方面: 内分泌治疗的精准化探索、抗体药物偶联物 (antibody-drug conjugate, ADC) 治疗时机前移的临床验证、免疫联合治疗方案的优化、循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 指导下的动态治疗监测与干预。本综述旨在系统梳理 2025 年 ASCO 年会乳腺癌领域重要研究进展, 并探讨其在临床实践中的转化意义。

## 1 HR+/HER2-乳腺癌研究进展

HR+/HER2-乳腺癌作为最常见的分子亚型, 约占全部乳腺癌病例的 60%~70%<sup>[1]</sup>。2025 年 ASCO 年会针对该亚型的研究进展主要聚焦于三个关键领域: CDK4/6 抑制剂 (CDK4/6 inhibitor, CDK4/6i) 辅助治疗的策略优化、口服选择性雌激素受体降解剂 (selective estrogen receptor degraders, SERD) 治疗的升级应用, 以及精准靶向治疗路径的深化。

### 1.1 CDK4/6i

#### 1.1.1 早期乳腺癌 CDK4/6i 辅助治疗优化 中国

DAWNA-A 研究 (摘要 515)<sup>[2]</sup> 是一项多中心、双盲、安慰剂对照、III 期临床试验, 纳入 5 274 例经局部治疗后的 II~III 期 HR+/HER2- 早期乳腺癌女性患者, 采用 1:1 随机分组设计, 比较达尔西利 (125 mg qd, 用药 3 周/停药 1 周, 持续 2 年) 联合内分泌治疗 (endocrine therapy, ET) 与安慰剂联合 ET 的疗效差异。ET 方案包括来曲唑、阿那曲唑、他莫昔芬、托瑞米芬, 疗程 5 年, 主要终点为无侵袭性疾病生存期 (invasive disease-free survival, iDFS)。截至中期分析, 达尔西利组 iDFS 事件 98 例 (3.7%), 对照组 170 例 (6.5%), 3 年 iDFS 率分别为 89.1% 和 86.2%, 风险比 (hazard ratio, HR) 为 0.56 (95% CI: 0.43~0.71,  $P < 0.000 1$ )。远处无病生存期 (distant disease-free survival, DDFS) 同样显著改善 ( $HR = 0.60$ )。安全性分析表明该方案耐受性良好,  $\geq 3$  级治疗相关不良事件发生率为 3.7%, 停药率 2.1%, 无治疗相关死亡事件。DAWNA-A 研究为 CDK4/6i 在中国人群辅助治疗中的应用提供了高级别循证医学证据, 证实了达尔西利联合 ET 方案在早期乳腺癌患者中的显著临床获益和良好安全性特征。

NATALEE 研究 (摘要 516)<sup>[3]</sup> 作为全球性 III 期临床试验, 旨在评估瑞波西利 (ribociclib, RIB) 联合非甾体类芳香化酶抑制剂 (non-steroidal aromatase inhibitor, NSAI) 在 HR+/HER2- 早期乳腺癌 (II~III 期) 辅助治疗中的疗效。最新公布的亚组分析数据显示, 在绝经前患者中, RIB+NSAI 相较 NSAI 单药可使 iDFS 风险降低 33% ( $HR = 0.671$ ); 40 岁以下年轻患者群体获益更为突出 ( $HR = 0.690$ ); 绝经后患者同样获得具有临床意义的改善 ( $HR = 0.746$ )。这一获益趋势在次要终点 DDFS 与无复发生存期 (recurrence-free survival, RFS) 分析中得到一致验证。安全性数据显示, 绝经前患者表现出更好的治疗耐受性, 治疗相关停药率 (16.1%) 显著低于绝经后患者 (22.9%)。转氨酶升高是最常见的停药原因, 但患者整体生活质量维持良好。NATALEE 研究提示 RIB 联合方案

在年轻及绝经前患者中具有更高适用性,进一步拓宽了人群的适用范围。

尽管以上两项研究均证实了 CDK4/6i 联合 ET 在早期 HR+/HER2-乳腺癌辅助治疗中的价值,然而,其药物经济性受到一定挑战。本次大会公布的一项基于 NATALEE 研究数据的成本-效益分析(摘要 11049)<sup>[4]</sup>显示,在美国医疗保健体系中,RIB+ET 的 10 年总治疗成本达 44.2 万美元,显著高于 ET 单药治疗的 18.6 万美元。尽管联合治疗方案略提升了质量调整生命年(7.76 年 *vs.* 7.57 年),但其增量成本-效益比远超当前普遍接受的支付意愿阈值。敏感性分析结果提示,只有当药品价格下降 90% 以上时,该治疗方案才可能具有成本-效益优势。

**1.1.2 晚期乳腺癌中 CDK4/6i 的真实世界与高负荷人群疗效探索** PALMARES-2(摘要 1074)<sup>[5]</sup>是一项意大利多中心真实世界研究,共纳入 3 598 例 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者,旨在系统评估 3 种 CDK4/6i[哌柏西利(palbociclib, PAL)、RIB、阿贝西利(abemaciclib, ABE)]在一线治疗中的相对疗效。采用倾向性评分加权法校正后,RIB 与 ABE 在无进展生存期(progression free survival, PFS)方面均优于 PAL[RIB *vs.* PAL 的校正风险比(adjusted HR, aHR)=0.88, 95% CI: 0.80~0.97, *P*=0.02; ABE *vs.* PAL 的 aHR=0.88, 95% CI: 0.77~0.99, *P*=0.04]。总生存期(overall survival, OS)分析仅显示 RIB 较 PAL 具有显著优势(aHR=0.75, 95% CI: 0.64~0.87, *P*<0.01), ABE 与 RIB、ABE 与 PAL 之间的差异无统计学意义。值得注意的是,该研究中 ABE 组患者基线特征中肝转移和内分泌治疗耐药比例较高,提示可能存在治疗选择偏倚,进而对疗效评估结果造成干扰。

RIGHT Choice 研究<sup>[6]</sup>是一项开放标签、国际多中心、II 期随机对照试验,旨在评估 RIB 联合 ET 与标准联合化疗一线治疗内脏危象的 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者的疗效差异,之前已获得 RIB+ET 方案疗效更优的阳性结果。本次大会公布了其中肝转移亚组的数据(摘要 1069)<sup>[7]</sup>,在肝转移亚组中,RIB+ET 组中位 PFS 为 18.3 个月,优于化疗组的 12.7 个月(*HR*=0.68);治疗失败时间(time to treatment failure, TTF)亦显著延长(13.2 个月 *vs.* 8.3 个月,*HR*=0.60);临床获益率(clinical benefit rate, CBR)与客观缓解率(objective response rate, ORR)分别为 77.8% *vs.* 67.9% 与 64.8% *vs.* 60.4%,生活质量评分也优于化疗组。在无肝转移亚组中,RIB+ET 组 PFS

显著优于化疗组(25.2 个月 *vs.* 15.4 个月,*HR*=0.57),TTF 亦显著延长(24.0 个月 *vs.* 10.1 个月,*HR*=0.44)。该研究证实,即使在伴有肝转移等高肿瘤负荷的患者中,CDK4/6i 联合 ET 仍能提供优于化疗的生存获益,进一步确立了 RIB+ET 作为转移性 HR+/HER2-乳腺癌一线治疗选择的地位。

## 1.2 口服 SERD

随着 HR+/HER2-乳腺癌内分泌治疗耐药问题的加剧,口服 SERD 逐渐成为继 CDK4/6i 后的关键治疗策略之一。本届 ASCO 年会中,多项 III 期临床研究公布了新一代 SERD 在不同治疗场景下的最新进展,包括单药、联合治疗及基于 ctDNA 的个体化策略,标志着内分泌治疗精准化进入新的阶段。

Imlunestrant 是一种经结构优化的高效纯拮抗型口服 SERD,具有良好的血脑屏障穿透特性。III 期 EMBER-3 研究(摘要 1001)<sup>[8]</sup>对既往接受芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)治疗的雌激素受体阳性(estrogen receptor positive, ER+)/HER2-晚期乳腺癌患者进行随机分组评估,比较 imlunestrant 单药、imlunestrant 联合 ABE 与标准治疗方案(standard of care, SOC)(主要为氟维司群或依西美坦)的疗效差异。研究结果显示,在 ESR1 突变患者中,imlunestrant 单药组中位 PFS 显著优于 SOC 组,同时患者报告结局显示健康状况和体能状态评分分别改善 9.9 分和 6.2 分。虽然联合治疗组 PFS 有所提升,但健康状况与体能状态改善有限(+0.8 分和 -2.2 分),且 ≥3 级腹泻发生率显著升高至 22%,提示联合治疗虽有效,但需关注其毒性。总体而言,EMBER-3 研究证实 imlunestrant 单药治疗在 ESR1 突变患者中具有确切的临床获益和良好的耐受性。

camizestrant 是另一款新一代纯拮抗型口服 SERD,其临床价值在 SERENA-6 研究(LBA4)<sup>[9]</sup>中得到充分验证。这项开创性 III 期临床试验首次在全球范围内证实了基于 ctDNA 动态监测的治疗策略优化方案。研究纳入既往接受 AI+CDK4/6i 治疗 ≥6 个月且未出现临床进展的 HR+/HER2-乳腺癌患者,通过每 8 周进行 ctDNA 监测筛选出 ESR1 突变阳性但尚无影像学进展者(*n*=315)进行随机分组。研究结果显示,与传统等待影像学进展后再调整方案相比,ctDNA 检测到 ESR1 突变后立即切换至 camizestrant+CDK4/6i 治疗方案可显著改善临床结局,包括中位 PFS(16.0 个月 *vs.* 9.2 个月,*HR*=0.44, 95% CI: 0.31~0.60, *P*<0.000 01)、12 个月 PFS 率

(60.7% vs. 33.4%) 和 24 个月 PFS 率 (29.7% vs. 5.4%), PFS2 分析同样显示显著获益 ( $HR=0.52$ )。安全性方面, camizestrant 组治疗相关不良事件导致的停药率仅为 1.3%, 未观察到新的安全性信号。该研究首次确立 ctDNA 阳性状态下的“分子进展早期干预”模式, 开创了 SERD 精准应用的新路径。

### 1.3 PROTAC 机制的 ER 降解剂 vepdegestrant

vepdegestrant (ARV-471) 是首个基于蛋白降解靶向嵌合体 (proteolysis-targeting chimera, PROTAC) 机制开发并进入 III 期临床试验的口服 SERD。PROTAC 是一类新型双功能小分子药物, 通过同时结合靶点蛋白 (如  $ER\alpha$ ) 与 E3 泛素连接酶诱导目标蛋白泛素化后经蛋白酶体途径特异性降解, 实现了从传统的“功能抑制”到“靶点清除”的治疗模式转变<sup>[10]</sup>。该机制具有高效、可重复降解的特点, 展现了靶向治疗的新方向。

III 期 VERITAC-2 研究 (LBA1000)<sup>[11]</sup> 比较了 vepdegestrant 与氟维司群在既往接受 CDK4/6i 治疗的 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者中的疗效与安全性。结果显示, 在 ESR1 突变亚组中, vepdegestrant 组中位 PFS 显著延长 (5.0 个月 vs. 2.1 个月,  $HR=0.57$ ,  $P=0.0001$ ), ORR 亦显著提高 (32% vs. 17%)。全体人群分析同样显示一致的 PFS 获益趋势 ( $HR=0.83$ ), 虽未达到统计学意义, 但疗效一致性良好。安全性方面, vepdegestrant 具有良好的耐受性,  $\geq 3$  级不良事件发生率为 23.4%, 主要表现为疲乏、转氨酶升高和恶心, 治疗相关停药率低于 3%。该研究首次证实了 PROTAC 机制药物在 HR+/HER2-乳腺癌中的临床价值, 开创了全新的治疗机制路径。

### 1.4 PIK3CA 靶向治疗

PIK3CA 突变是 HR+/HER2-乳腺癌中最常见的致病性体细胞突变, 发生率约 40%, 与 ET 耐药密切相关<sup>[12-13]</sup>。本届 ASCO 年会公布的 INAVO120 研究 (摘要 1003)<sup>[14]</sup> 的最终 OS 分析结果为 PI3K $\alpha$  抑制剂伊那利塞联合治疗在 PIK3CA 突变人群中的一线使用提供了强有力的循证支持。

INAVO120 研究 (NCT04191499)<sup>[14]</sup> 是一项全球多中心、双盲、安慰剂对照、III 期临床试验, 评估了伊那利塞在既往未经治疗的 PIK3CA 突变型 HR+/HER2-晚期乳腺癌患者中的疗效和安全性。研究纳入对 AI 继发耐药的患者, 按 1:1 随机分配至伊那利塞 (9 mg) 联合 PAL (125 mg, d1~d21) 和氟维司群 (500 mg) 组或安慰剂联合组 (对照组)。截至

2024 年 11 月 15 日, 中位随访 34.2 个月的最新分析显示, 伊那利塞联合治疗组中位 OS 显著优于对照组 (34.0 个月 vs. 27.0 个月,  $HR=0.67$ , 95%  $CI$ : 0.48~0.94,  $P=0.019$ ), 中位 PFS 改善更为显著 (17.2 个月 vs. 7.3 个月,  $HR=0.42$ , 95%  $CI$ : 0.32~0.55)。ORR 分别为 62.7% 和 28.0% ( $P<0.0001$ ), 且化疗介入时间 (time to chemotherapy, TTC) 和中位 TTC (35.6 个月 vs. 12.6 个月,  $HR=0.43$ ) 显著延迟。生存获益在多个关键亚组中表现一致, 包括不同绝经状态、是否合并内脏转移及既往治疗线数等。安全性方面, 伊那利塞联合组  $\geq 3$  级不良事件发生率较高 (90.7%), 主要表现为高血糖 (63.4%) 和胃肠道反应, 但总体可控, 因不良反应导致的停药率较低 (6.8%), 未观察到新的 5 级毒性。该研究在 PFS 和 OS 双主要终点均获得有统计学意义的差异, 确立了伊那利塞在 PIK3CA 突变人群治疗中的重要地位。该治疗方案可显著延迟患者化疗启动时间, 为优化患者生活质量提供了重要选择。未来 PI3K $\alpha$  抑制剂联合策略及生物标志物分层人群的进一步开发仍值得关注。

## 2 HER2+乳腺癌研究进展

HER2+乳腺癌长期以来以化疗联合 HER2 双抗 (曲妥珠单抗+帕妥珠单抗)<sup>[15]</sup> 或“大小分子联合” (曲妥珠单抗+吡咯替尼)<sup>[16]</sup> 为晚期标准治疗方案。近年来, ADC 的快速发展推动了治疗策略的不断更新<sup>[17]</sup>, 强调在保证疗效的同时实现毒性控制与个体化管理。本届 ASCO 年会上, DESTINY-Breast09 和 neoCARHP 两项关键研究分别在晚期一线治疗和早期新辅助治疗阶段提供了高质量循证依据, 标志着 HER2+乳腺癌治疗正朝精细化、分层化方向迈进。

### 2.1 新辅助治疗中的化疗“降阶梯”策略

neoCARHP 研究 (LBA500)<sup>[18]</sup> 作为中国主导的多中心、开放标签、III 期非劣效性随机对照试验, 旨在评估 HER2+乳腺癌新辅助治疗中卡铂的必要性。该研究共纳入 774 例 II~III 期患者, 按 1:1 随机分配至含卡铂方案 (TCbHP) 组或不含卡铂方案 (THP) 组, 两组均完成 6 个周期含紫杉类+曲妥珠单抗+帕妥珠单抗治疗。结果显示, THP 组病理完全缓解率 (pathological complete response, pCR) 为 64.1%, 与 TCbHP 组的 65.9% 相当 (绝对差值 -1.8%, 95%  $CI$ : -8.5~5.0), 符合预设的非劣效性标准。安全性方面, THP 组 3~4 级不良事件发生率显著低于 TCbHP 组 (20.7% vs. 34.6%), 严重不良事件也明显减少

(1.3% vs. 4.7%), 血液学毒性如中性粒细胞减少(6.8% vs. 16.4%)和白细胞减少(5.5% vs. 14.8%)明显改善,且未观察到治疗相关死亡事件。该研究为“化疗减量”在HER2+乳腺癌新辅助治疗中的应用提供了直接证据,有望推动“去卡铂”治疗策略在实践中的推广。

## 2.2 晚期一线治疗中ADC新时代的到来

DESTINY-Breast09(LBA1008)研究<sup>[19]</sup>是一项全球多中心、Ⅲ期随机对照试验,评估了T-DXd+帕妥珠单抗(T-DXd+P)与标准化疗+双抗方案(THP)的疗效差异。该研究共纳入1 157例未接受过转移治疗的HER2+乳腺癌患者,主要终点为盲法独立中心评估的PFS。本届ASCO年会公布的中期分析结果显示,T-DXd+P组中位PFS为40.7个月,显著优于THP组的26.9个月( $HR=0.56, 95\% CI: 0.44\sim 0.71, P<0.000 01$ ),在研究者评估中差异更为显著(40.7个月 vs. 20.7个月,  $HR=0.49$ )。24个月PFS率为70.1% vs. 52.1%, ORR为85.1% vs. 78.6%,完全缓解率为15.1% vs. 8.5%,中位缓解持续时间(median duration of response, DoR)分别为39.2个月 vs. 26.4个月,生存获益在所有亚组中均一致。安全性方面,T-DXd+P组 $\geq 3$ 级治疗相关不良事件发生率(63.5%)与THP组(62.3%)相当。值得注意的是,T-DXd+P组间质性肺病/肺炎发生率约12.1%(以1~2级为主),其中2例为5级事件(0.5%),提示在临床应用中需加强筛查与随访管理。该研究为T-DXd从二线向一线治疗推进提供了直接证据,遗憾的是,T-DXd单药组数据尚未公布,且OS数据也未成熟,需持续关注。

## 3 TNBC研究进展

TNBC缺乏激素受体和HER2表达,具有高度异质性,治疗选择有限,预后较差。近年来,免疫治疗联合化疗在PD-L1阳性人群中初步建立了系统治疗框架,但OS改善仍不理想。本届ASCO年会上,ASCENT-04/KEYNOTE-D19研究(LBA109)<sup>[20]</sup>首次将戈沙妥珠单抗(sacituzumab govitecan, SG)联合帕博利珠单抗(pembrolizumab, pembro)推进至一线治疗方案,挑战了传统“化疗+免疫”模式,为临床实践提供了新的治疗路径。该研究是一项全球多中心、Ⅲ期随机对照临床试验,共纳入443例既往未经系统治疗、PD-L1阳性( $CPS\geq 10$ )的局部晚期或转移性TNBC患者,按1:1随机分配至SG+pembro组或标准

化疗+pembro组[化疗方案包括吉西他滨+卡铂、紫杉醇或紫杉醇(白蛋白结合型)],治疗直至进展或出现不可耐受的毒性。研究的主要终点为盲法独立中心评估下的PFS,次要终点包括ORR、DoR及安全性等。结果显示,SG+pembro组中位PFS显著优于对照组(11.2个月 vs. 7.8个月,  $HR=0.65, 95\% CI: 0.51\sim 0.84, P=0.000 9$ ),且中位DoR明显延长(16.5个月 vs. 9.2个月),ORR分别为59.7%和53.2%,虽无显著差异,但SG+pembro组缓解更持久。尽管OS数据尚未成熟,但SG+pembro组已有延长趋势,值得后续观察。安全性方面,SG+pembro组 $\geq 3$ 级不良事件主要为中性粒细胞减少(43%)和腹泻(10%);对照组除中性粒细胞减少(45%)外,贫血和血小板减少发生率更高。值得关注的是,SG+pembro组患者治疗相关停药率为12%,显著低于化疗组的31%,提示其具有良好的耐受性和依从性。

ASCENT-04/KEYNOTE-D19是首项在一线免疫治疗中以ADC替代化疗并获得阳性结果的Ⅲ期临床试验,为免疫治疗联合ADC策略奠定了基础。该研究在ASCENT研究证实SG单药疗效的基础上进一步拓展其适应人群,或将推动PD-L1阳性TNBC一线治疗标准的更新,尤其适用于化疗不耐受或需降低毒性的患者群体。未来仍需探索其在免疫耐药或PD-L1低表达人群中的疗效,并进一步明确后续治疗策略与序贯路径。

## 4 乳腺癌遗传易感性研究进展

除了治疗策略的持续优化,乳腺癌的遗传学研究也在不断深化。本届ASCO年会上,BRCA BCY合作组研究(摘要10509)<sup>[21]</sup>通过一项大规模国际多中心回顾性队列分析,系统探讨了BRCA突变类型与年轻乳腺癌患者预后的关联,为精准风险评估与个体化干预提供了新视角。该研究纳入全球109家医疗中心的3 294例40岁以下携带BRCA1/2致病性/可能致病性突变(pathogenic/likely pathogenic variant, P/LPV)的乳腺癌患者,分层比较不同突变类型对OS的影响。结果显示,在BRCA1突变携带者中,截断型突变(truncating P/LPV)与较差的OS显著相关( $HR=2.00$ ),而非截断型突变中的错义突变则与更优的生存结局相关( $HR=0.48$ );在BRCA2突变携带者中亦观察到相似趋势,但差异无统计学意义。

该研究首次在大样本水平证实BRCA突变类型(而不仅是突变状态)可能对乳腺癌患者预后产生

重要影响,提示在未来的遗传咨询和风险评估过程中,不仅需考虑 BRCA 是否突变,还应重视突变的结构类型及功能后果,为精准预后判断与个体化治疗路径制定提供新的分子层面依据。

## 5 总结与展望

乳腺癌治疗模式正经历系统性变革,内分泌治疗、靶向治疗、免疫治疗及化疗的组合策略不断优化,多个关键研究成果为不同分子亚型的临床管理提供了新的循证支持。HR+/HER2-乳腺癌中,CDK4/6i、口服 SERD、PI3K 抑制剂及 ADC 等创新药物的临床应用持续前移,进一步丰富了临床治疗选择;HER2+乳腺癌治疗向“去化疗”模式转变,T-DXd 联合帕妥珠单抗方案有望重塑一线治疗格局;而在 TNBC 领域,ADC 联合免疫治疗给患者带来了全新治疗机会,开启了“免疫+ADC”策略的新模式。

展望未来,分子分型、ESR1 与 PIK3CA 突变等生物标志物将持续指导治疗决策,ctDNA 等动态监测手段也将在治疗干预和耐药识别中发挥更大作用。随着更多高质量临床试验的推进,乳腺癌治疗将更加精准、高效,真正实现“分层诊疗、个体化”,从而进一步提升患者的长期生存与生活质量。

## 参考文献

[1] HARBECK N, PENAULT-LLORCA F, CORTES J, et al. Breast cancer [J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 66. DOI: 10.1038/s41572-019-0111-2.

[2] SHAO Z M, HAO J H, WANG S, et al. Dapiciclib (Dalp) plus endocrine therapy (ET) as adjuvant treatment for HR+/HER2-early breast cancer (BC): The randomized, phase 3, DAWNA-a trial [J]. J Clin Oncol, 2025, 43(16\_suppl): 515. DOI: 10.1200/jco.2025.43.16\_suppl.515.

[3] KALINSKY K, REINISCH M, LU Y S, et al. Efficacy and safety of ribociclib (RIB) + nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in NATALEE: Analysis across menopausal status and age [J]. J Clin Oncol, 2025, 43(16\_suppl): 516. DOI: 10.1200/jco.2025.43.16\_suppl.516.

[4] POTNIS K C, ITO S, KUNST N, et al. Cost-effectiveness of ribociclib plus endocrine therapy in HR-positive, HER2-negative early breast cancer in the United States [J]. J Clin Oncol, 2025, 43(16\_suppl): 11049. DOI: 10.1200/jco.2025.43.16\_suppl.11049.

[5] VERNIERI C, DIECI M V, CAPUTO R, et al. Effectiveness comparison of palbociclib, ribociclib and abemaciclib in patients with HR+/HER2- aBC: Updated results from the real-world, Italian study PALMARES-2 [J]. J Clin Oncol, 2025, 43(16\_suppl): 1074. DOI: 10.1200/jco.2025.43.16\_suppl.1074.

[6] LU Y S, MOHD MAHIDIN E IBIN, AZIM H, et al. Final results of RIGHT choice: ribociclib plus endocrine therapy

versus combination chemotherapy in premenopausal women with clinically aggressive hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2024, 42(23): 2812-2821. DOI: 10.1200/JCO.24.00144.

[7] SAGHIR N SEL, IM S A, AZIM H A, et al. First-line (1L) ribociclib (RIB) + endocrine therapy (ET) vs combination chemotherapy (combo CT) in clinically aggressive hormone receptor (HR)+/HER2-advanced breast cancer (ABC): a subgroup analysis of patients (pts) with or without liver metastases (mets) from RIGHT Choice [J]. J Clin Oncol, 2025, 43(16\_suppl): 1069. DOI: 10.1200/jco.2025.43.16\_suppl.1069.

[8] CURIGLIANO G, O'SHAUGHNESSY J, BIDARD F C, et al. Patient-reported outcomes (PROs) in patients with ER+, HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with imlunestrant, investigator's choice standard endocrine therapy, or imlunestrant + abemaciclib: Results from the phase III EMBER-3 trial [J]. J Clin Oncol, 2025, 43(16\_suppl): 1001. DOI: 10.1200/jco.2025.43.16\_suppl.1001.

[9] TURNER N C, MAYER E L, PARK Y H, et al. Camizestran + CDK4/6 inhibitor (CDK4/6i) for the treatment of emergentESR1 mutations during first-line (1L) endocrine-based therapy (ET) and ahead of disease progression in patients (pts) with HR+/HER2-advanced breast cancer (ABC): Phase 3, double-blind ctDNA-guided SERENA-6 trial [J]. J Clin Oncol, 2025, 43(17\_suppl): LBA4. DOI: 10.1200/jco.2025.43.17\_suppl.lba4

[10] LAI A C, CREWS C M. Induced protein degradation: an emerging drug discovery paradigm [J]. Nat Rev Drug Discov, 2017, 16(2): 101-114. DOI: 10.1038/nrd.2016.211.

[11] HAMILTON E P, DE LAURENTIIS M, JHAVERI K L, et al. Vepdegestrant, a PROTAC estrogen receptor (ER) degrader, vs fulvestrant in ER-positive/human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative advanced breast cancer: Results of the global, randomized, phase 3 VERITAC-2 study [J]. J Clin Oncol, 2025, 43(17\_suppl): LBA1000. DOI: 10.1200/jco.2025.43.17\_suppl.lba1000

[12] RAZAVI P, CHANG M T, XU G T, et al. The genomic landscape of endocrine-resistant advanced breast cancers [J]. Cancer Cell, 2018, 34(3): 427-438.e6. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.08.008.

[13] HU Z Y, TANG Y, LIU L P, et al. Subtyping of metastatic breast cancer based on plasma circulating tumor DNA alterations: an observational, multicentre platform study [J]. EClinicalMedicine, 2022, 51: 101567. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101567.

[14] TURNER N C, IM S, SAURA C, et al. INAVO120: Phase III trial final overall survival (OS) analysis of first-line inavolisib (INAVO)/placebo (PBO) + palbociclib (PALBO) + fulvestrant (FULV) in patients (pts) with PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-), endocrine-resistant advanced breast cancer (aBC) [J]. J Clin Oncol, 2025, 43(16\_suppl): 1003.

[15] SWAIN S M, MILES D, KIM S B, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study [J]. Lancet Oncol, 2020, 21(4): 519-530. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30863-0.

- [16] MA F, YAN M, LI W, et al. Pyrotinib versus placebo in combination with trastuzumab and docetaxel as first line treatment in patients with HER2 positive metastatic breast cancer (PHILA): randomised, double blind, multicentre, phase 3 trial [J]. *BMJ*, 2023, 383: e076065. DOI: 10.1136/bmj-2023-076065.
- [17] MARTÍN M, PANDIELLA A, VARGAS-CASTRILLÓN E, et al. Trastuzumab deruxtecan in breast cancer [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2024, 198: 104355. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2024.104355.
- [18] GAO H, LI W, WU Z Y, et al. De-escalated neoadjuvant taxane plus trastuzumab and pertuzumab with or without carboplatin in HER2-positive early breast cancer (neoCARHP): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(17\_suppl): LBA500. DOI: 10.1200/jco.2025.43.17\_suppl.lba500.
- [19] TOLANEY S M, JIANG Z F, ZHANG Q Y, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) + pertuzumab (P) vs taxane + trastuzumab + pertuzumab (THP) for first-line (1L) treatment of patients (pts) with human epidermal growth factor receptor 2-positive (HER2+) advanced/metastatic breast cancer (a/mBC): Interim results from DESTINY-Breast09 [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(17\_suppl): LBA1008. DOI: 10.1200/jco.2025.43.17\_suppl.lba1008
- [20] TOLANEY S M, DE AZAMBUJA E, KALINSKY K, et al. Sacituzumab govitecan (SG) + pembrolizumab (pembro) vs chemotherapy (chemo) + pembro in previously untreated PD-L1-positive advanced triple-negative breast cancer (TNBC): Primary results from the randomized phase 3 ASCENT-04/KEYNOTE-D19 study [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(17\_suppl): LBA109. DOI: 10.1200/jco.2025.43.17\_suppl.lba109
- [21] TOSS A, BLONDEAUX E, TENEDINI E, et al. Association between type of BRCA1/2 pathogenic/likely pathogenic variants and outcome in young patients with breast cancer: Results from an international cohort study [J]. *J Clin Oncol*, 2025, 43(16\_suppl): 10509. DOI: 10.1200/jco.2025.43.16\_suppl.10509.

校稿: 于静 李征

**本文引用格式:** 刘斌亮, 胡哲煜, 谢宁, 等. 2025年ASCO乳腺癌重要研究进展[J]. *肿瘤药理学*, 2025, 15(5): 565-571. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.05.01.

**Cite this article as:** LIU Binliang, HU Zheyu, XIE Ning, et al. Key research advances in breast cancer at the 2025 ASCO annual meeting [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2025, 15(5): 565-571. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2025.05.01.