



· 综述 ·

精准医学时代三阴性乳腺癌治疗的研究进展

曹晓珊 综述, 丛斌斌 审校

山东省肿瘤防治研究院(山东省肿瘤医院), 山东第一医科大学(山东省医学科学院), 乳腺病中心, 山东 济南, 250117

[摘要] 三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)是指雌激素受体、孕激素受体、人表皮生长因子受体2表达均为阴性的乳腺癌, 占有乳腺癌病理学类型的10%~20%。TNBC术后近期复发率较高, 易发生内脏转移, 尤其是肺和脑的转移, 且晚期化疗效果欠佳。与其他亚型乳腺癌比较, TNBC恶性程度高, 预后差, 一直是临床研究关注的重点和难点。而在精准医学时代基因检测技术的应用, TNBC的分类更加准确, 出现了针对不同靶点的靶向治疗和针对免疫检查点的免疫治疗等多种治疗手段, 现就TNBC治疗的研究进展进行综述。

[关键词] 三阴性乳腺癌; 精准医学; 靶向治疗; 免疫治疗

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.12.009

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2019)12-0971-06

The progress of treatment for triple-negative breast cancer in the era of precision medicine CAO Xiaoshan, CONG Binbin (Department of Breast Cancer Center, Shandong Cancer Hospital and Institute, Shandong First Medical University and Shandong Academy of Medical Science, Jinan 250117, Shandong Province, China)

Correspondence to: CONG Binbin E-mail: congbinbinbin@126.com

[Abstract] Triple-negative breast cancer (TNBC) is histologically defined by a lack of estrogen receptor and progesterone receptor expression and the absence of human epidermal growth factor receptor 2 overexpression and/or amplification, accounting for 10%-20% of all diagnosed breast cancers. As a group, patients with TNBC have a relatively poor outcome, including high incidence of relapse, early metastasis and poor effect of chemotherapy in advanced stage, and are more prone to visceral metastasis, especially lung and brain metastases. Compared with other subtypes of breast cancer, TNBC are frequently of higher histologic grade and poorer prognosis, which has always been the focus and difficulty of clinical research. In the era of precision medicine, with the application of gene detection technology, the classification of TNBC is more accurate, and there are many kinds of treatment, such as targeted therapy and immunotherapy. This review described the latest development in TNBC.

[Key words] Triple-negative breast cancer; Precision medicine; Targeted therapy; Immunotherapy

三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)是指雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)和人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)表达均为阴性的乳腺癌, 占有乳腺癌病理学类型的10%~20%^[1-3], 以浸润性导管癌为主, 其次为化生性癌^[4]。TNBC多发生于绝经前的年轻女性, 恶性程度高、预后较差。30%~40%的TNBC可发展为转移性乳腺癌, 内脏转移多见, 尤其是肺和脑

的转移^[1, 3]。TNBC确诊后5年内复发率高于其他亚型, 但5年后迅速下降, 8年后复发率甚至低于其他乳腺癌亚型^[1, 5]。随着精准医学时代基因检测技术的革新, Lehmann等^[3]发现TNBC在基因表达谱层面上是一组具有高度异质性的混合型乳腺癌, 按照其表达谱差异可分为7个亚型, 而Jiang等^[6]基于465例中国TNBC标本研究, 将TNBC分为4个亚型。针对TNBC不同亚型的生物标志物可给予更精准的治疗, 如果能够通过精准治疗降低TNBC确诊后5年的复发率, 那么将有望

改善TNBC的临床结局。本文现就精准医疗时代TNBC治疗的研究进展进行综述。

1 TNBC靶向治疗

基因检测技术的革新以及新型靶向药物的研发给TNBC的治疗带来新的希望, 根据生物标志物筛选TNBC靶向治疗的优势人群成为目前研究热点。

1.1 PARP抑制剂

多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶 [poly (adenosine diphosphate-ribose) polymerase, PARP] 是DNA单链断裂修复的关键酶, 通过碱基切除修复DNA损伤。PARP抑制剂通过“合成致死”作用可阻止*BRCA1/2*基因突变的癌细胞的自身修复, 并使PARP捕获在DNA上引起复制叉暂停复制, 加速双链断裂, 导致细胞死亡^[7-8]。有研究显示, 将PARP捕获到DNA上较单纯的酶抑制能更有效地诱导癌细胞死亡^[9-10]。

Olaparib是首个通过美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于治疗HER2阴性*BRCA*基因突变转移性乳腺癌的PARP抑制剂, 该药的审批主要基于OlympiAD III期临床研究^[8], 该研究纳入302例HER2阴性伴胚系*BRCA*突变的转移性乳腺癌患者, 以2:1的比率随机分为olaparib单药组与临床医师选择的标准化疗 (卡培他滨、长春瑞滨或艾立布林) 组, 结果示同化疗组对比, olaparib组无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 显著延长, 分别为7.0和4.2个月 (HR=0.58, 95% CI: 0.43~0.80; $P<0.001$), 客观缓解率 (objective response rate, ORR) 得到提高 (59.9% vs 28.8%), 疾病进展风险降低42%。TNBC亚组 (HR=0.43, 95% CI: 0.29~0.63) 较激素受体阳性亚组 (HR=0.82, 95% CI: 0.55~1.26) 获益更多。Olaparib组主要不良事件为恶心 (58%) 和贫血 (40%), 患者耐受性良好。

Veliparib是另一种PARP抑制剂, 基础研究显示其能增强卡铂的疗效^[11]。I-SPY 2 II期临床试验^[12]显示, TNBC能从veliparib联合卡铂新辅助治疗中获益 [病理完全缓解率 (pathological complete response, pCR) 较对照

组提高25%], 但由于试验设计的局限性, 无法推测其获益来源于veliparib、卡铂还是两者协同作用。BrightTNess III期临床研究^[13]则解决了I-SPY 2获益来源的问题, 该研究显示紫杉醇+卡铂+veliparib组pCR明显高于紫杉醇单药组 (53% vs 31%, $P<0.0001$), 但较紫杉醇联合卡铂组 (58%) 差异无统计学意义 ($P=0.36$), 说明pCR的提高获益于卡铂而非veliparib。

Talazoparib是新一代的PARP抑制剂, 有较强的催化阻滞活性, 比目前正在研究的其他PARP抑制剂的PARP捕获潜力强100倍^[9, 14]。关于talazoparib的III期临床研究EMBRACA^[14]共纳入431例HER2阴性伴胚系*BRCA*突变晚期乳腺癌患者 (190例为TNBC), 结果显示, talazoparib组较化疗组 (卡培他滨、艾立布林、吉西他滨或长春瑞滨) PFS延长3个月 (HR=0.54, 95% CI: 0.41~0.71; $P<0.0001$), ORR提高35.4% (62.6% vs 27.2%), 此外对中枢神经系统转移的患者, talazoparib组的PFS也优于化疗组 (HR=0.32, 95% CI: 0.15~0.68), 提示talazoparib可透过血脑屏障。目前FDA已对该药进行了优先审查。

在转移性三阴性乳腺癌 (metastatic triple-negative breast cancer, mTNBC) 中olaparib和talazoparib在PFS方面均优于化疗, 虽然总生存期 (overall survival, OS) 未显示出获益, 可能与化疗组患者进展后应用铂类药物或PARP抑制剂有关。PARP抑制剂的应用正在逐步发展, 包括在 (新) 辅助治疗方面的研究, 以及与化疗、靶向治疗、放射治疗或免疫治疗相联合的研究。探索特异性生物标志物来筛选PARP抑制剂的获益人群也是至关重要的, 在此基础上PARP抑制剂能够为更多的TNBC患者带来生存获益。

1.2 AKT抑制剂

磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶B (PKB, 也称丝/苏氨酸蛋白激酶, AKT) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路是乳腺癌常见的活化通路之一, 对肿瘤的发生、发展至关重要, AKT是此信号通路的中心

节点。在TNBC中约1/2表现为抑癌蛋白PTEN表达缺失，这可能与PI3K/AKT/mTOR信号通路激活有关^[15-16]。

Ipatasertib是一种高度选择性口服ATP竞争性小分子AKT抑制剂。LOTUS II期临床试验^[16]旨在研究ipatasertib联合紫杉醇对比安慰剂联合紫杉醇一线治疗TNBC的疗效与安全性，该研究共纳入124例TNBC患者，结果显示，ipatasertib组中位PFS显著优于安慰剂组，分别为6.2和4.9个月（HR=0.60，95% CI: 0.37~0.98； $P=0.037$ ）。在预设的PTEN基因突变亚组中ipatasertib疗效更为显著，中位PFS分别为9.0和4.9个月（HR=0.44，95% CI: 0.20~0.99； $P=0.041$ ）。安全性方面，ipatasertib组常见不良事件为腹泻，3级及以上不良事件的发生率ipatasertib组为54%，安慰剂组为42%。2018年美国临床肿瘤协会（American Society of Clinical Oncology, ASCO）会议^[17]上报道的第2次中期分析结果显示，ipatasertib组与对照组相比，中位OS延长了4.7个月（23.1个月 vs 18.4个月；HR=0.62，95% CI: 0.37~1.05），ipatasertib有使OS获益的趋势。LOTUS试验为首个支持TNBC AKT靶向治疗的研究，期待III期IPATunity130研究提供更有力的数据。

2018年ASCO会议上报道了另一种AKT抑制剂AZD5363联合紫杉醇一线治疗mTNBC疗效和安全性的II期临床研究（PAKT研究）^[18]，同样证实了针对AKT靶向治疗的疗效，该研究共纳入140例患者，中位随访18.2个月，结果显示，AZD5363联合紫杉醇较紫杉醇单药显著延长PFS（5.9个月 vs 4.2个月；HR=0.64，95% CI: 0.40~1.01；单侧检验 $P=0.02$ ；双侧检验 $P=0.04$ ）和OS（19.1个月 vs 12.6个月；HR=0.64，95% CI: 0.40~1.01；单侧检验 $P=0.02$ ；双侧检验 $P=0.04$ ），PTEN信号通路突变亚组AZD5363获益更明显，中位PFS分别为9.3和3.7个月（HR=0.3，95% CI: 0.11~0.79；双侧检验 $P=0.01$ ）。

针对PI3K/AKT/mTOR信号通路的还有PI3K抑制剂、mTOR抑制剂以及PI3K/mTOR双重抑制剂^[6, 19]，这些抑制剂能够阻断该通路的激活，

增加TNBC细胞的凋亡，提高TNBC疗效并改善预后。AKT作为PI3K/AKT/mTOR信号通路的关键靶点，针对该靶点的小分子抑制剂将为控制TNBC发挥重要作用。

1.3 AR抑制剂

雄激素受体（androgen receptor, AR）可表达于乳腺癌的任何亚型，在TNBC中AR阳性率介于10%~50%^[20-21]，且中国TNBC患者中存在较高比例的AR亚型^[6]。雄激素信号通路在乳腺癌的发病机制中起着重要的作用，AR是TNBC潜在的治疗靶点^[3, 22-23]。

比卡鲁胺为非甾体抗AR抑制剂，最初被FDA批准用于晚期前列腺癌，其对AR阳性晚期乳腺癌也有一定的治疗作用^[22, 24]。TBCRC011 II期临床研究^[25]共纳入51例AR阳性、ER/PR阴性的晚期乳腺癌患者（44例为TNBC），主要研究终点是口服比卡鲁胺>6个月的临床获益率（clinical benefit rate, CBR），结果显示，比卡鲁胺治疗后6个月的CBR为19%（95% CI: 7%~39%），中位PFS为12周（95% CI: 11~22周）。

恩杂鲁胺是第2代非甾体抗AR抑制剂，其抑制活性强于比卡鲁胺^[24]。基础研究显示AR表达与放疗后局部无复发生存率差显著相关（HR=3.58），恩杂鲁胺能使AR阳性TNBC细胞系对放疗敏感（增强比为1.22~1.60），且对AR的抑制在TNBC移植瘤小鼠模型中具有明显的放射增敏作用^[26]。MDV3100-11 II期临床研究^[27]纳入118例AR阳性的mTNBC患者，其中78例患者具有可评估疗效，主要研究终点是口服恩杂鲁胺16周的CBR，结果显示，可评估组患者16周的CBR为33%（95% CI: 23%~45%），中位PFS为3.3个月（95% CI: 1.9~4.1个月），截止到分析时间点有8例患者仍在持续治疗中。

阿比特龙是特异性不可逆的CYP17酶抑制剂。UCBG12-1 II期临床研究^[28]纳入53例AR阳性晚期TNBC患者，其中可评估患者30例，结果显示，可评估患者6个月的CBR为20%（95% CI: 7.7%~38.6%），中位PFS为2.8个月（95% CI: 1.7%~5.4%），截止到分析时间点，5例患

者仍在持续治疗中, 临床获益时间为6.4~23.4个月。

抗AR治疗可用于AR阳性mTNBC患者, 且AR抑制剂可能是AR阳性早期TNBC放射治疗的增敏剂。AR抑制剂单药或联合其他药物治疗在乳腺癌中的应用需要更多的临床研究进行验证。

2 TNBC免疫治疗

TNBC具有较高的突变负荷、程序性细胞死亡受体-配体1 (programmed death ligand 1, PD-L1) 表达, 并具有较多的肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor-infiltrating lymphocyte, TIL), 这些特点提示TNBC可能对免疫治疗敏感^[29-30]。

Pembrolizumab是一种高亲和力、高选择性的人源化抗PD-1单克隆抗体。KEYNOTE-012 I b期研究^[31]是首个成功证实抗PD-1单抗单药治疗mTNBC有效性的临床试验, 该研究共纳入32例PD-L1阳性的mTNBC患者, 接受pembrolizumab治疗, 中位随访10个月, 15.6%的患者出现3~5级不良事件, 共27例患者可评估疗效, 总ORR为18.5% (1例为CR), 中位缓解时间为17.9周。KEYNOTE-086队列A^[32]是pembrolizumab单药治疗的II期研究, 共纳入170例mTNBC患者 (PD-L1阳性占61.8%), 43.5%既往接受过3线以上治疗, 中位随访9.6个月, 总的ORR为5.3%, PD-L1阳性患者ORR为5.7% (2例为CR); 中位PFS为2.0个月, 中位OS为9.0个月。KEYNOTE-086队列II B期临床研究^[33]将pembrolizumab作为一线治疗方案用于mTNBC, 共纳入84例mTNBC患者, 9.5%的患者出现3级不良事件, 无4级不良事件, ORR为21.4% (4例为CR), 中位缓解时间为10.4个月, 中位PFS为2.1个月, 中位OS为18.0个月。研究提示pembrolizumab在mTNBC患者中耐受良好, 具有持久的抗肿瘤活性, 并可用于PD-L1阳性的mTNBC的一线治疗。

Avelumab为抗PD-L1的单克隆抗体, 关于avelumab的I b期JAVELIN实体肿瘤临床研究^[34]共纳入168例转移性乳腺癌患者 (58例为mTNBC), 中位随访10个月, 总的ORR为3.0%, 在mTNBC中ORR为5.2%, 在PD-L1阳

性的mTNBC中ORR为22.2%, 提示avelumab在PD-L1阳性的mTNBC患者中有较好的疗效。

Atezolizumab也是一种抗PD-L1单克隆抗体。关于atezolizumab疗效的IMpassion130 III期临床研究^[35]共纳入902例晚期TNBC患者, 随机分为白蛋白结合型紫杉醇联合atezolizumab或安慰剂作为一线解救治疗方案, 主要研究终点是PFS和OS, 在所有意向治疗人群和PD-L1阳性人群中进行分析。结果显示, 在意向治疗人群中atezolizumab组对比安慰剂组中位PFS分别为7.2和5.5个月 (HR=0.85, 95% CI: 0.69~0.92; $P=0.002$), 中位OS分别为21.3和17.6个月 (HR=0.84, 95% CI: 0.69~1.02; $P=0.08$), ORR分别为56.0%和45.9%。在PD-L1阳性的亚组中atezolizumab组和安慰剂组中位PFS分别为7.5和5.0个月 (HR=0.62; 95% CI: 0.49~0.78; $P<0.001$), 中位OS分别为25.0和15.5个月 (HR=0.62; 95% CI: 0.45~0.86), ORR分别为58.9%和42.6%。Atezolizumab联合白蛋白结合型紫杉醇能延长mTNBC患者的PFS和OS, 在PD-L1阳性人群中更加明显。2019年ASCO会议报道的IMpassion130第2次中期分析结果^[36]显示, 在PD-L1阳性患者中atezolizumab组较安慰剂组OS延长7个月 (25个月 vs 18个月; HR=0.71; 95% CI: 0.54~0.93), 与第1次中期分析结果一致, 进一步确定atezolizumab联合白蛋白结合型紫杉醇在PD-L1阳性的mTNBC患者中可以取得有临床意义的OS获益。Atezolizumab已被美国FDA批准用于PD-L1阳性mTNBC患者的治疗, 其应用已得到2019第1版美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南推荐^[37]。Atezolizumab在TNBC (新) 辅助治疗应用以及在HER2阳性患者中联合靶向药物的应用正在研究中。

免疫治疗与化疗联合能够取得较单一疗法更优的抗肿瘤效果, 且安全性良好, 免疫应答患者可持久缓解。由于TNBC异质性大, 目前难以通过肿瘤疫苗对TNBC进行相关预防, 而免疫治疗的开展为TNBC患者带来新的机遇, 基于免疫生物标志物 (如PD-L1表达、TIL浸润、肿瘤突变

负荷等)选择免疫治疗的方案将会有效增加治疗的敏感性,从而实现TNBC的精准免疫治疗。

3 结语

总之,按照TNBC不同亚型选择不同治疗方案分类施治,将会为TNBC患者带来更多的获益。TNBC靶向治疗和免疫治疗的相关临床试验正在如火如荼的进行中,抗血管生成药与免疫治疗的联合、免疫治疗与化疗的联合、靶向治疗与化疗的联合等也都在不断的探索中,随着这些临床试验结果的不断更新,针对TNBC治疗的优化策略将会更加明朗。相信在不久的将来,TNBC的分类治疗策略将会进入临床实践指南,从而为TNBC患者带来更多临床获益。

[参 考 文 献]

- [1] FOULKES W D, SMITH I E, REIS-FILHO J S, et al. Triple-negative breast cancer [J] . N Engl J Med, 2010, 363(20): 1938-1948.
- [2] RIDA P, OGDEN A, ELLIS I O, et al. First international TNBC conference meeting report [J] . Breast Cancer Res Treat, 2018, 169(3): 407-412.
- [3] LEHMANN B D, BAUER J A, CHEN X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies [J] . J Clin Invest, 2011, 121(7): 2750-2767.
- [4] LIAO H Y, ZHANG W W, SUN J Y, et al. The clinicopathological features and survival outcomes of different histological subtypes in triple-negative breast cancer [J] . J Cancer, 2018, 9(2): 296-303.
- [5] DENT R, TRUDEAU M, PRITCHARD K I, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence [J] . Clin Cancer Res, 2007, 13: 4429-4434.
- [6] JIANG Y Z, MA D, SUO C, et al. Genomic and transcriptomic landscape of triple-negative breast cancers: subtypes and treatment strategies [J] . Cancer Cell, 2019, 18, 35(3): 428-440.
- [7] POMMIER Y, O'CONNOR M J, DE BONO J, et al. Laying a trap to kill cancer cells: PARP inhibitors and their mechanisms of action [J] . Sci Transl Med, 2016, 8(362): 362ps17.
- [8] ROBSON M, IM S A, SENKUS E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline *BRCA* mutation [J] . N Engl J Med, 2017, 377(6): 523-533.
- [9] MURAI J, HUANG S Y, RENAUD A, et al. Stereospecific PARP trapping by BMN 673 and comparison with olaparib and rucaparib [J] . Mol Cancer Ther, 2014, 13: 433-443.
- [10] ZIMMER A S, GILLARD M, LIPKOWITZ S, et al. Update on PARP inhibitors in breast cancer [J] . Curr Treat Options Oncol, 2018, 19(5): 21.
- [11] DONAWHO C K, LUO Y, LUO Y, et al. ABT-888, an orally active poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor that potentiates DNA-damaging agents in preclinical tumor models [J] . Clin Cancer Res, 2007, 13: 2728-2737.
- [12] RUGO H S, OLOPADE O I, DEMICHELE A, et al. Adaptive randomization of veliparib-carboplatin treatment in breast cancer [J] . N Engl J Med, 2016, 375(1): 23-34.
- [13] LOIBL S, O'SHAUGHNESSY J, UNTCH M, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial [J] . Lancet Oncol, 2018, 19(4): 497-509.
- [14] LITTON J K, RUGO H S, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline *BRCA* mutation [J] . N Engl J Med, 2018, 379(8): 753-763.
- [15] LORUSSO P M. Inhibition of the PI3K/AKT/mTOR pathway in solid tumors [J] . J Clin Oncol, 2016, 34(31): 3803-3815.
- [16] KIM S B, DENT R, IM S A, et al. Ipatasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (LOTUS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial [J] . Lancet Oncol, 2017, 18(10): 1360-1372.
- [17] DENT R, IM S A, ESPIE M, et al. Overall survival (OS) update of the double-blind placebo (PBO)-controlled randomized phase 2 LOTUS trial of first-line ipatasertib (IPAT) + paclitaxel (PAC) for locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) [C] . J Clin Oncol, 2018, 36(15_suppl): 1008.
- [18] SCHMID P, ABRAHAM J, CHAN S, et al. AZD5363 plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (PAKT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II trial [C] . J Clin Oncol, 2018, 36(15_suppl): 1007.
- [19] COSTA R L B, HAN H S, GRADISHAR W J. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in triple-negative breast cancer: a review [J] . Breast Cancer Res Treat, 2018, 169(3): 397-406.
- [20] QI J P, YANG Y L, ZHU H, et al. Expression of the androgen receptor and its correlation with molecular subtypes in 980 Chinese breast cancer patients [J] . Breast Cancer (Auckl), 2012, 6: 1-8.
- [21] MRKLIĆ I I, POGORELIĆ Z, CAPKUN V, et al. Expression of androgen receptors in triple negative breast carcinomas [J] . Acta Histochem, 2013, 115(4): 344-348.
- [22] GIOVANNELLI P, DI DONATO M, AURICCHIO F, et al. Androgens induce invasiveness of triple negative breast cancer cells through AR/Src/PI3-K complex assembly [J] . Sci Rep, 2019, 9(1): 4490.
- [23] GUCALP A, TRAINA T A. Triple-negative breast cancer: role of the androgen receptor [J] . Cancer, 2017, 123(10): 1686-1688.
- [24] PROVERBS-SINGH T, FELDMAN J L, MORRIS M J, et al. Targeting the androgen receptor in prostate and breast cancer—several new agents in development [J] . Endocr Relat Cancer, 2015, 22(3): R87-R106.

- [25] GUCALP A, TOLANEY S, ISAKOFF S J, et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic breast cancer [J] . Clin Cancer Res, 2013, 19(19): 5505-5512.
- [26] SPEERS C, ZHAO S G, CHANDLER B, et al. Androgen receptor as a mediator and biomarker of radioresistance in triple-negative breast cancer [J] . NPJ Breast Cancer, 2017, 3: 29.
- [27] TRAINA T A, MILLER K, YARDLEY D A, et al. Enzalutamide for the treatment of androgen receptor-expressing triple-negative breast cancer [J] . J Clin Oncol, 2018, 20, 36(9): 884-890.
- [28] BONNEFOI H, GRELLETY T, TREDAN O, et al. A phase II trial of abiraterone acetate plus prednisone in patients with triple-negative androgen receptor positive locally advanced or metastatic breast cancer (UCBG 12-1) [J] . Ann Oncol, 2016, 27(5): 812-818.
- [29] TARANTINO P, CURIGLIANO G. Defining the immunogram of breast cancer: a focus on clinical trials [J] . Expert Opin Biol Ther, 2019, 19(5): 383-385.
- [30] MARRA A, VIALE G, CURIGLIANO G. Recent advances in triple negative breast cancer: the immunotherapy era [J] . BMC Med, 2019, 17(1): 90.
- [31] NANDA R, CHOW L Q, DEES E C, et al. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: phase I b KEYNOTE-012 study [J] . J Clin Oncol, 2016, 34(21): 2460-2467.
- [32] ADAMS S, SCHMID P, RUGO H S, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: cohort A of the phase II KEYNOTE-086 study [J] . Ann Oncol, 2019, 30(3): 397-404.
- [33] ADAMS S, LOI S, TOPPMEYER D, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously untreated, PD-L1-positive, metastatic triple-negative breast cancer: cohort B of the phase II KEYNOTE-086 study [J] . Ann Oncol, 2019, 30(3): 405-411.
- [34] DIRIX L Y, TAKACS I, JERUSALEM G, et al. Avelumab, an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a phase 1b JAVELIN solid tumor study [J] . Breast Cancer Res Treat, 2018, 167: 671-686.
- [35] SCHMID P, ADAMS S, RUGO H S, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer [J] . N Engl J Med, 2018, 379(22): 2108-2121.
- [36] SCHMID P. IMpassion130: updated overall survival (OS) from a global, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of atezolizumab (atezo)+ nab-paclitaxel (nP) in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) [R] . Presented at: ASCO Annual Meeting; May 31-June 4, 2019; Chicago, IL.; Abstract 1003.
- [37] GRADISHAR W J, ANDERSON B O, ABRAHAM J, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Carcinoma-V.1.2019 [EB/OL] . National Comprehensive Cancer Network. Available at: <http://www.NCCN.org>.

(收稿日期: 2019-06-30 修回日期: 2019-10-20)