



· 专家述评 ·



邵志敏，主任医师，教授，首批教育部长江学者特聘教授，国家杰出青年科学基金项目获得者，复旦大学特聘教授。现任复旦大学肿瘤研究所所长、乳腺癌研究所所长，大外科主任兼乳腺外科主任，曾任中国抗癌协会乳腺癌专业委员会主任委员，中国抗癌协会靶向治疗专业委员会主任委员，中华医学会肿瘤学分会副主任委员，第八届亚洲乳腺癌协会主席，St.Gallen乳腺癌大会专家团成员。主要从事乳腺癌的临床和基础研究，建立适合中国人群的早期筛查和诊疗流程，确立三阴性乳腺癌“复旦分型”和精准治疗策略，开展临床试验改善患者预后。已在*Cancer Cell*、*Cell Metabolism*、*Cell Research*、*Journal of Clinical Oncology*、*JAMA Oncology*、*Journal of the National Cancer Institute*等重要期刊上发表论著500余篇，被引用逾8 000次，主编专著10部。多次获得国家科技进步二等奖，教育部科技进步一、二等奖，卫健委科技进步一等奖，上海市科技进步一、二、三等奖，领衔团队入选教育部创新团队。先后主持国家自然科学基金重大项目、十五攻关课题，卫生部临床重点项目等国家级及省部级项目50余项。

三阴性乳腺癌精准治疗研究的新进展与未来展望

肖玉铃，朱秀之，江一舟，邵志敏

复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科/复旦大学乳腺癌研究所，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海200032

[摘要] 世界卫生组织国际癌症研究机构最新发布的数据显示，乳腺癌现已取代肺癌成为全球发病率最高的恶性肿瘤。三阴性乳腺癌（triple-negative breast cancer, TNBC）是雌激素受体（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，与其他分子分型的乳腺癌相比，TNBC具有易复发转移、整体预后差等特点。TNBC对内分泌治疗及抗HER2治疗不敏感，化疗是其主要的系统治疗手段。随着基因组学、转录组学、代谢组学、蛋白组学、微生物组学的蓬勃发展及对TNBC分子分型的深入研究，针对不同靶点的靶向治疗药物和针对免疫检查点的免疫治疗药物的出现，如多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 [poly(ADP-ribose) polymerase, PARP] 抑制剂、人滋养细胞表面抗原2（trophoblast cell-surface antigen 2, TROP-2）抗体药物偶联物、pembrolizumab、atezolizumab、durvalumab等，已为TNBC的治疗提供新的手段，正在改变TNBC的临床实践。“精准治疗”“分类而治”是未来发展的方向。本文以TNBC的分子分型为基础，对其靶向治疗和免疫治疗研究的新进展进行归纳总结，以期为今后TNBC精准治疗策略提供参考。

[关键词] 三阴性乳腺癌；分子分型；精准治疗；靶向治疗；免疫治疗

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.08.001

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2022)08-0669-11

New research advances and future prospect in precision treatment of triple-negative breast cancer XIAO Yuling, ZHU Xiuzhi, JIANG Yizhou, SHAO Zhimin (Department of Breast Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center/Fudan University Breast Cancer Institute, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan

第一作者: 肖玉铃 (ORCID: 0000-0002-3684-0816), 复旦大学附属肿瘤医院博士研究生, E-mail: 16307130351@fudan.edu.cn。
通信作者: 邵志敏 (ORCID: 0000-0002-4503-148X), 主任医师, 教授, 复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科主任、大外科主任、复旦大学肿瘤医院研究所所长, E-mail: zhimingshao@fudan.edu.cn。

University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: SHAO Zhimin, E-mail: zhimingshao@fudan.edu.cn.

[**Abstract**] According to the latest data released by the Cancer Research Institute of the World Health Organization, breast cancer has replaced lung cancer as the malignant tumor with the highest incidence rate in the world. Triple-negative breast cancer (TNBC) is defined by a lack of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). Compared with other types of breast cancer, TNBC bears the characteristics of high metastasis rate, strong invasiveness and poor prognosis. TNBC is not sensitive to endocrine therapy and anti-HER2 therapy, and chemotherapy is its main systemic treatment. With the vigorous development of genomics, transcriptomics, metabolomics, proteomics, microbiomics technologies and the in-depth study of TNBC molecular subtyping, targeted therapy and immunotherapy drugs, including poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors, trophoblast cell-surface antigen 2 (TROP-2) antibody-drug conjugate, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab, etc., have provided new therapeutic methods, which are changing the clinical practice and treatment pattern of TNBC. It is believed accurate therapy will become a new direction of development in the future. Based on the molecular subtypes of TNBC, here we summarized the research advances in targeted therapy and immunotherapy of TNBC, in order to provide reference for the precise treatment strategy of TNBC in the future.

[**Key words**] Triple-negative breast cancer; Molecular subtypes; Precision therapy; Targeted therapy; Immunotherapy

世界卫生组织国际癌症研究机构最新发布的数据显示, 乳腺癌现已取代肺癌成为全球发病率最高的恶性肿瘤^[1]。三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 是威胁人类健康的“粉红杀手”中最“毒”的一种, 是指雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 表达均呈阴性的乳腺癌^[2]。TNBC发生率较高, 占乳腺癌的10%~20%, 与激素受体阳性或HER2过表达乳腺癌相比, 具有发病年龄小、侵袭性高、预后差等特点^[2]。由于TNBC独特的生物学行为, 其对内分泌治疗及传统抗HER2靶向治疗不敏感, 化疗仍被认为是TNBC的主要系统治疗手段, 但临床上有相当一部分患者对化疗耐药^[3]。因此, 寻找TNBC精准治疗的靶点和更加有效的治疗方式是临床亟待解决的难点和重点。

随着组学研究的蓬勃发展和生物信息分析技术的进步, 癌症研究逐渐向大样本、多组学、精细化方向发展。近年来, 从基因组学、转录组学、代谢组学、蛋白组学、微生物组学等方面挖掘的潜在治疗靶点层出不穷, 其中相当多的研究成果具有较强的临床转化价值, 引起了广泛的关注。因此, 根据每1例TNBC患者独特而复杂的肿瘤分子特征和生物学特性制订相应的治疗方案,

实现个体化诊疗干预, 并提高临床疗效和改善生存结局, 是未来的研究方向。本文将总结归纳TNBC精准治疗研究的最新进展, 以期为今后确立TNBC精准治疗策略提供参考。

1 TNBC分子分型

TNBC并不是一种单一性肿瘤, 而是一类具有高度异质性的混合型肿瘤, 不同患者的肿瘤生物学行为和药物敏感性存在显著差异^[4]。随着测序和检测技术的革新, 研究者可以从越来越多的维度解析肿瘤的恶性生物学特征, 如基因序列、基因表达谱、蛋白表达谱、代谢与微环境等。根据寻找到的特定的生物学特征挖掘其关键治疗靶点, 为“一类”具有相同特征的肿瘤提供对应的有效治疗策略, 进而找到“不同类”肿瘤相匹配的精准治疗策略。因此, 明确TNBC的分子分型, 将为进一步寻找关键治疗靶点、开发靶向药物、确立精准治疗策略奠定基础。

基于不同的分子特征, 已有多种方法对TNBC进行了细致的分型。2011年, Lehmann等^[5]对公共数据库的587例TNBC患者的基因表达谱数据进行聚类分析, 将TNBC分为6种亚型, 分别为基底样1型 (basal-like 1, BL1)、基底样2型 (basal-like 2, BL2)、免疫调节型 (immunomodulatory, IM)、腔面雄激素受体型 (luminal androgen receptor, LAR)、间质型 (mesenchymal, M) 及间质干细胞型

(mesenchymal stem-like, MSL)。2016年,同一团队利用组织病理学定量和激光捕获显微切割技术,确定先前的IM亚型和MSL亚型分别起源于肿瘤微环境中的淋巴细胞和基质细胞,因此将这两型融入M亚型,重新将亚型分类调整为4类,即BL1、BL2、M和LAR,并证实各型在诊断年龄、局部和远处疾病进展和组织病理学等方面存在差异,较原先的分型更具临床价值^[6]。2015年, Burstein等^[7]对198例TNBC患者的DNA和mRNA分子特征进行分析,将之分为稳定的与临床相关的4个亚型,分别是LAR、间充质型(mesenchymal, MES)、基底样免疫抑制型(basal-like immune-suppressed, BLIS)和基底样免疫激活型(basal-like immune-activated, BLIA)。2019年, Jiang等^[2]基于465例中国TNBC标本的全转录组分析,将TNBC分为4种亚型,即“复旦分型”: BLIS、IM、LAR和MES,并在此基础上揭示了各亚型关键的分子靶标,提出基于“复旦分型”的精准治疗策略。

在TNBC分型的临床转化方面, Zhao等^[8]开发了免疫组织化学分型试剂盒,基于AR、CD8、FOXC1和DCLK1的免疫组织化学染色快速判断患者分型,在临床上易于使用且便于推广。为进一步证实“复旦分型”对精准治疗的临床价值,针对多线治疗失败的TNBC患者开展了名为“FUTURE (FUSCC-TNBC-Umbrella)”的精准治疗伞形临床试验^[9]。该试验以“复旦分型”为基础,将患者分为7个不同的治疗臂,分别采取对应的精准治疗策略。入组的69例患者总体客观缓解率(objective response rate, ORR)达到29.0%,其中C臂(IM亚型患者接受免疫治疗)的ORR达到52.6%。基于FUTURE研究IM亚型的突出疗效,将C臂的治疗策略推进至晚期TNBC的一线治疗,开展了名为“FUTURE-C-Plus”的临床试验,总体ORR进一步提升至81.3%,中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)延长至13.6个月^[10-11]。这些成果体现了精准分型下的治疗优势,具有临床指导意义。同时,该团队目前正开展以“FUTURE-SUPER”为代表的系列临床试验,尝试将

FUTURE研究的治疗方案推向一线,为更多TNBC患者更早提供个体化治疗新选择。

2 TNBC靶向治疗

2.1 多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 [poly(ADP-ribose) polymerase, PARP] 抑制剂

TNBC患者中具有较高的BRCA1/2突变率,导致同源重组修复功能缺陷,使DNA修复高度依赖保真度较低的单链断裂替代修复。PARP是DNA单链损伤修复的关键酶,在BRCA功能缺陷基础上,利用PARP抑制剂抑制其活性,阻断DNA损伤修复,造成DNA损伤积累过量,最终导致肿瘤细胞死亡,即PARP抑制剂会导致BRCA1/2缺陷的肿瘤细胞“合成致死”^[12]。目前两类PARP抑制剂olaparib和talazoparib已被美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)正式批准用于携带BRCA突变、HER2阴性晚期/转移性乳腺癌患者的临床治疗^[13]。

OlympiAD试验纳入具有BRCA突变的、复发转移后化疗线数 ≤ 2 的HER2阴性转移性乳腺癌患者,结果显示,olaparib组的PFS显著长于标准化疗组,且TNBC亚组较激素受体阳性亚组获益更多^[14]。延长随访分析结果显示,olaparib用于一线治疗的患者总生存期(overall survival, OS)较标准化疗组显著延长,在TNBC患者中,olaparib组的中位OS较标准化疗组延长但差异无统计学意义^[15]。另一项OlympiA试验,旨在评估olaparib对比安慰剂在携带BRCA1/2胚系突变、HER2阴性早期乳腺癌患者辅助治疗中的有效性和安全性。结果显示,olaparib可显著改善患者的OS,两组的4年OS率分别为89.8%和86.4%。Olaparib组的无浸润性疾病生存期(invasive disease-free survival, iDFS)和远处无病生存期(distant disease-free survival, DDFS)均较安慰剂组延长,且olaparib组安全性和患者耐受性良好^[16]。其中, TNBC亚组的3年iDFS亦优于安慰剂组^[17]。FDA已批准olaparib用于携带BRCA1/2胚系突变、HER2阴性早期乳腺癌患者的辅助治疗^[18]。Talazoparib是一种新型口服PARP抑制剂,在EMBRACA试验中,携带BRCA1/2胚系突变的晚期乳腺癌患者接受talazoparib或标准单药

化疗, 结果显示, talazoparib组PFS较化疗组显著延长, TNBC亚组的PFS较化疗组也显示出获益^[19]。另外, NEOTALA试验探索了talazoparib单药用于新辅助治疗携带*BRC1/2*胚系突变的HER2阴性早期乳腺癌患者的有效性与安全性, 结果显示, 可评估人群和意向治疗人群(均为TNBC患者)的主要研究终点病理学完全缓解(pathologic complete response, pCR)率分别为45.8%和49.2%, 且talazoparib耐受性良好^[20]。尽管PARP抑制剂呈现出良好的前景, 但其在临床上耐药现象较为普遍, 未来还需深入阐述其耐药机制, 探索与其他药物的联用方案以克服耐药^[12]。

2.2 人滋养细胞表面抗原2 (trophoblast cell-surface antigen 2, TROP-2) 抗体药物偶联物

TROP-2是一种细胞表面糖蛋白, 在90%以上的TNBC中表达^[21]。TROP-2的过表达在肿瘤生长过程中起着关键作用, 也导致较强的侵袭性和较差的预后^[22]。戈沙妥珠单抗(sacituzumab govitecan, SG)是一种抗体药物偶联物, 由伊立替康的活性代谢物SN-38与一种靶向TROP-2的人源化IgG抗体连接而成^[23]。SG以TROP-2抗体为载体, 将细胞毒性药物SN-38精准高效地递送至肿瘤细胞内, 导致双链DNA断裂, 引起肿瘤细胞死亡, 从而达到高耐受性和低毒性的治疗效果。IMMU-132-01试验纳入108例既往至少接受过二线治疗的转移性TNBC患者接受SG治疗, 结果显示, ORR达33.3%, 中位缓解持续时间(duration of response, DOR)达7.7个月, 中位PFS达5.5个月, OS达13.0个月^[23]。根据这一结果, 美国FDA加速批准了SG用于治疗既往接受过至少二线治疗的转移性TNBC患者^[24]。此外, ASCENT试验证实, SG较标准化疗方案可显著改善转移性TNBC患者的ORR(35% vs 5%)、PFS(5.6个月 vs 1.7个月)和OS(12.1个月 vs 6.7个月), 且TROP-2高表达的患者更容易从SG治疗中获益^[25, 26]。期待随着研究的继续和更多数据的公布, 以SG为代表的TROP-2抗体药物偶联物能为更多的TNBC患者带来新的希望。

2.3 磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase, AKT)-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian/mechanistic targets of rapamycin, mTOR)信号转导通路抑制剂

PI3K/AKT/mTOR信号转导通路参与控制代谢、运动、增殖等众多细胞生命过程, 是乳腺癌常见的活化通路之一, 且与不良预后相关, *PIK3CA*、*PIK3R1*、*PTEN*、*AKT*、*TSC1*、*TSC2*、*LKB1*、*mTOR*等一系列关键基因的突变能够导致PI3K/AKT/mTOR信号转导通路的异常激活^[27-28]。据报道, TNBC中*PIK3CA*的突变频率约为10%, 且在LAR、MES亚型中更为常见, 因此针对PI3K/AKT/mTOR信号转导通路中的相关靶点的治疗可能成为TNBC新的治疗策略^[2]。常见的PI3K/AKT/mTOR通路抑制剂有capiasertib、ipatasertib、alpelisib等^[29]。NCI-MATCH试验EAY131-Y亚组的结果表明, capiaseertib在一系列带有*AKT1* E17K突变的转移性肿瘤中具有抗肿瘤活性^[30]。LOTUS和PAKT试验分别表明, 在转移性TNBC的一线紫杉醇治疗中加入AKT抑制剂ipatasertib或capiasertib可显著延长患者PFS, 且携带*PIK3CA/AKT1/PTEN*突变的患者临床获益更为明显^[31-32]。在II期FAIRLANE研究中也检测了新辅助ipatasertib联合紫杉醇在早期TNBC中的疗效, 在具有PI3K/AKT/mTOR信号转导通路突变的患者中pCR率ipatasertib组高于安慰剂组^[33]。总之, 多项临床前证据证实PI3K/AKT/mTOR信号转导通路抑制剂对于携带PI3K/AKT/mTOR信号转导通路关键基因突变的患者有着良好的疗效。尽管取得了可喜的成果, 但该领域仍存在一些不足, 如药物引起的不良反应、旁路激活等, 还需进一步针对性探索。

2.4 血管生成抑制剂

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)与其相应受体结合, 可以促进肿瘤血管生成, 增加血管通透性, 促进肿瘤增殖、转移^[34]。研究发现, TNBC患者(尤其是BLIS型)VEGF的表达水平显著高于非TNBC

患者，因此抗血管生成药可以有效阻止肿瘤发展，常用的有阿帕替尼、贝伐珠单抗等^[8]。GeparQuinto试验^[35]发现，在蒽环类药物联合紫杉类药物化疗基础上加入贝伐珠单抗新辅助治疗TNBC，可以显著提高pCR率。CALGB 40603试验结果显示，早期TNBC患者在紫杉醇治疗的基础上加用贝伐珠单抗，随后序贯多柔比星和环磷酰胺可显著提高pCR率，但是未改善患者长期预后^[36]。在辅助治疗方面，BEATRICE研究^[37]发现术后辅助化疗中联合应用贝伐珠单抗不能改善患者的预后，所以不推荐在辅助化疗中联合贝伐珠单抗。E5103试验^[38]结果显示，将贝伐珠单抗纳入序贯的含蒽环类药物和紫杉类药物的辅助治疗并不能改善HER2阴性乳腺癌患者的iDFS或OS。此外，由于早期停药率较高，治疗持续时间较长，贝伐珠单抗治疗的临床应用推广受到一定程度的影响。肿瘤血管生成是一个复杂的过程，要实现通过抗血管生成治疗肿瘤，还需要一系列的分子机制和精确靶点研究的支持，也需进一步的临床试验评估抗血管生成治疗的效果和不良反应。

2.5 雄激素受体（androgen receptor, AR）抑制剂

AR在70%~90%的乳腺癌中表达，10%~35%的TNBC过表达AR^[39]。在TNBC的LAR亚型中，AR的表达水平是其他TNBC亚型的近9倍，故而靶向AR可能是LAR亚型患者的有效治疗方法^[5]。目前常见的AR抑制剂有enzalutamide、bicalutamide等^[40]。TBCRC011 II期临床研究^[41]纳入了51例AR阳性、ER/PR阴性的晚期乳腺癌患者，分析口服bicalutamide 6个月以上的疗效，结果显示，患者的临床获益率（clinical benefit rate, CBR）为19%，中位PFS为12周，且耐受性良好，表明bicalutamide在晚期乳腺癌患者中的应用有一定价值。Enzalutamide是第二代非甾体类AR抑制剂，其抑制活性强于bicalutamide^[40]。MDV3100-11 II期临床研究^[42]共纳入118例AR阳性转移性TNBC患者，其中78例患者可评估疗效，连续enzalutamide治疗16周后，可评估组患者16周时的CBR为33%，

中位PFS为3.3个月，证实enzalutamide在AR阳性TNBC中具有更高的应用价值。目前AR靶向疗法已在TNBC中显示出初步效果，但其在FUTURE试验^[8]中与CDK4/6抑制剂的联用未能在多线治疗失败的TNBC患者中显示很好的疗效。未来仍需要研究AR与其他信号转导通路的相互作用以及AR靶向治疗的潜在预测标志物，以确定最有可能从AR靶向治疗中受益的TNBC患者。

2.6 Trastuzumab deruxtecan

新型抗体药物偶联物trastuzumab deruxtecan（DS-8201a, T-DXd）是由HER2靶向抗体曲妥珠单抗、四肽可裂解连接子和新型细胞毒性药物DNA拓扑异构酶I抑制剂德卢替康（deruxtecan, DXd）的结合物^[43]。DS-8201a具有高药物抗体比、高细胞膜通透性和强效旁观者效应的特点^[44]。II期临床试验DESTINY-Breast 01、III期临床试验DESTINY-Breast 03已证实，DS-8201a在HER2阳性转移性乳腺癌患者中显示出可靠的抗肿瘤活性，并已被批准用于转移性HER2阳性乳腺癌的治疗^[45-46]。

与传统抗HER2药物只作用于HER2过表达肿瘤不同，DS-8201a对HER2低表达的肿瘤也能发挥作用^[44]。HER2低表达乳腺癌被定义为免疫组织化学1+或2+且原位杂交（*in situ* hybridization, ISH）阴性，约占全部乳腺癌的55%，目前可用的HER2靶向疗法不能改善该类患者的临床预后，因此，HER2低表达乳腺癌一直以来被归类为“HER2阴性”，患者根据激素受体状态被分为腔面型或TNBC，根据相应的治疗方案进行治疗^[47]。最近发布的DESTINY-Breast 04试验撼动了这一传统认知，试验结果显示，DS-8201a与化疗相比可显著改善HER2低表达晚期乳腺癌患者的PFS和OS，在激素受体阴性亚组中，DS-8201a治疗组相较于化疗组中位PFS延长5.6个月，疾病进展或死亡风险降低54%；中位OS则延长9.9个月，死亡风险降低52%^[48]。总之，DS-8201a治疗扩展到HER2低表达领域具有开创性意义，颠覆了HER2表达的传统定义，并且未来可能为TNBC带来新的治疗选择。

2.7 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 抑制剂

EGFR具有配体诱导的酪氨酸激酶活性, 在细胞周期中起重要作用, 可促进肿瘤细胞分裂、增殖、迁移, 在一系列恶性肿瘤的发生、发展中起重要作用^[49]。EGFR在TNBC中的表达明显高于非TNBC, 并与临床预后呈负相关^[50]。目前临床上应用的EGFR抑制剂主要有: ① 小分子酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI), 如厄洛替尼、吉非替尼等; ② 单克隆抗体, 如EMD7200、SCT-200、西妥昔单抗等^[49]。在一项ER阴性早期乳腺癌患者的II期临床试验中, 给予患者新辅助化疗表柔比星联合环磷酰胺, 分别添加吉非替尼或安慰剂, 结果显示, 吉非替尼组与安慰剂组的pCR率分别为17%和12%, 且TNBC患者与非TNBC患者的pCR率差异有统计学意义, 提示TNBC对吉非替尼更为敏感^[51]。一项在转移性TNBC患者中进行的II期临床试验显示, 在单药顺铂治疗中加入西妥昔单抗后, 顺铂联合西妥昔单抗组的ORR由10%升高至20%^[52]。TBCRC 001研究是一项在IV期TNBC患者中开展的西妥昔单抗联合卡铂治疗的II期临床试验, 结果显示, 西妥昔单抗联合顺铂治疗优于单独使用西妥昔单抗治疗。EGFR信号转导通路分析表明, 大多数TNBC参与EGFR信号转导通路的激活, 而西妥昔单抗仅在少数患者中阻断EGFR通路的表达, 提示通路激活可能有其他替代机制, EGFR抑制剂治疗TNBC的效果仍需临床试验进一步评估^[53]。

2.8 其他靶向治疗

随着TNBC分子特征的探索不断深入, 一系列有开发潜力的新靶点被发现, 丰富了TNBC靶向治疗的范畴。这些新靶点大多还在临床前研究和临床试验阶段, 包括MAPK信号转导通路、JAK2/STAT3通路、Notch信号转导通路、Src信号转导通路, 以及肿瘤干细胞、非编码RNA等^[54]。目前, 已有多款新型靶向药物在临床试验中取得了初步成效, 另有多款药物在研, 有望在未来投入临床, 服务于患者, 改变TNBC靶向治疗的格局。

3 TNBC免疫治疗

随着对肿瘤增殖、侵袭和转移分子机制的深入探索和精准医学的不断发展, 免疫治疗逐渐成为乳腺癌的新型治疗手段。研究表明, 巨噬细胞和肿瘤细胞等可以通过高表达程序性死亡 [蛋白] 配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 等免疫检查点分子抑制免疫细胞效应, 实现肿瘤的免疫逃逸。相比其他类型乳腺癌, TNBC具有更高的肿瘤突变负荷、更高的PD-L1表达水平和肿瘤微环境中更多的免疫细胞浸润, 是最具免疫原性的一种亚型, 因此TNBC也是最可能从免疫治疗中获益的乳腺癌亚型^[55]。IM亚型约占整体TNBC的24%, 由于其免疫调节通路激活特征, 更有可能对免疫治疗敏感^[2]。

3.1 免疫检查点抑制剂

免疫检查点抑制剂包括程序性死亡 [蛋白] -1 (programmed death-1, PD-1) 抑制剂、PD-L1抑制剂和细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4) 抑制剂等, 临床上常用的有pembrolizumab、atezolizumab、durvalumab、nivolumab等^[56]。新的治疗靶点如LAG3、ICOS、VISTA等对应的药物也在持续开发中^[57]。免疫检查点抑制剂的出现正在改变TNBC的治疗格局, 并且引领着肿瘤治疗的方向。

3.1.1 Pembrolizumab

Pembrolizumab是一种PD-1抑制剂, I b期临床试验KEYNOTE-012和II期临床试验KEYNOTE-086证实, pembrolizumab单药治疗转移性TNBC中显示出有潜力的抗肿瘤活性和可控的安全性^[58-60]。KEYNOTE-119研究^[61]提示pembrolizumab单药使用相比化疗并未显著延长转移性TNBC患者OS, 但在pembrolizumab治疗组中, 随着PD-L1表达增加, 药物疗效增加, 证明PD-L1表达可能与pembrolizumab临床获益相关。KEYNOTE-355是一项III期临床试验, 旨在评估pembrolizumab联合化疗作为转移性TNBC患者一线治疗的效果, 结果显示, 与单纯化疗相比, pembrolizumab联合化疗在PD-L1高表达组

(CPS \geq 10)中的PFS达到了具有统计学意义和临床意义的改善^[62-63]。该项研究表明,免疫治疗在乳腺癌领域中值得尝试,且联合治疗是值得探索的方向。FDA已批准pembrolizumab联合化疗用于PD-L1高表达(CPS \geq 10)的局部复发、不可切除或转移性TNBC患者的治疗^[64]。

对于pembrolizumab治疗早期TNBC的系列研究Ib期KEYNOTE-173试验^[65]初步结果显示,pembrolizumab联合化疗的新辅助治疗(加或不加卡铂),在局部晚期TNBC患者中都具有良好的抗肿瘤活性,且不会显著增加毒性。在II期临床试验I-SPY2^[66]中,接受pembrolizumab联合新辅助化疗的HER2阴性的乳腺癌患者pCR率高于单独使用新辅助化疗组。在此基础上进行的III期临床试验KEYNOTE-522^[67-68]表明,在既往未经治疗的II期或III期TNBC患者中,与单纯新辅助化疗相比,pembrolizumab联合新辅助化疗并在辅助治疗阶段继续使用可显著提高pCR率,并延长无事件生存期,明显提高生存获益,证实了pembrolizumab在TNBC新辅助治疗中的价值。

3.1.2 Atezolizumab

IMpassion130试验^[69-70]是首个在晚期TNBC中获得阳性结果的免疫治疗III期临床试验,评价了在白蛋白结合型紫杉醇标准化疗基础上联合atezolizumab的疗效,结果显示,联合治疗组的PFS明显延长,其中PD-L1阳性亚组获益更为明显,且显著改善OS。继IMpassion130研究后,开展了类似的方案研究,即紫杉醇联合atezolizumab用于一线治疗晚期TNBC(IMpassion131试验)。然而atezolizumab联合紫杉醇的疗法却未能改善患者PFS和OS^[71]。导致二者出现差异的影响因素可能包括化疗药协同作用不同、TNBC本身异质性、紫杉醇治疗前激素的预处理等,抑或是需要一系列比PD-L1表达更好的生物学指标来遴选优势人群。另外,在早期TNBC新辅助治疗方面,III期临床试验IMpassion031^[72]证实,atezolizumab联合标准化疗方案可显著改善早期TNBC患者的pCR率,且具有较好的安全性。

3.1.3 Durvalumab

Durvalumab是一种PD-L1单克隆抗体,SAFIRO2-BREAST IMMUNO试验^[73]观察durvalumab对转移性乳腺癌的疗效,给予经过6~8个化疗周期后未进展的TNBC患者durvalumab治疗或维持化疗,结果显示,durvalumab组OS显著延长。GeparNUEVO研究将durvalumab应用于TNBC新辅助治疗中,观察到pCR率提高,iDFS、DDFS改善,OS亦有获益的趋势^[74]。

3.2 细胞免疫治疗

嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)-T细胞疗法是一种过继性细胞免疫疗法,利用基因工程修饰患者外周血T细胞,赋予T细胞靶向识别肿瘤细胞的特性,经体外扩增培养后回输到患者体内,从而对肿瘤进行精准杀伤^[75]。CAR-T细胞疗法已在恶性血液系统肿瘤中取得初步成效,但其在实体肿瘤中的应用仍处于探索阶段。以受体酪氨酸激酶样孤儿受体(receptor tyrosine kinase like orphan receptor, ROR1)为靶点的CAR-T治疗晚期TNBC患者的I期临床试验数据已公布,7例ROR1表达超过20%的患者中,2例患者疾病稳定,分别维持了15和19周;其中1例患者在疾病稳定一段时间后,接受了第2次细胞回输,疾病出现部分缓解^[76]。另外,TROP2、GD2、MUC1、CD44v6和EpCAM等也是TNBC中较有希望的治疗靶点^[77]。

3.3 肿瘤疫苗

肿瘤疫苗是抗肿瘤的主动免疫治疗方式之一,其原理是将肿瘤抗原导入患者体内,激活或增强机体免疫系统,产生有效的抗肿瘤免疫反应,从而杀伤或清除肿瘤细胞^[78]。目前正在开发中的TNBC疫苗主要有肽疫苗、树突状细胞疫苗、HIF-1 α 疫苗、癌-睾丸抗原疫苗等^[79]。肿瘤疫苗可诱导较为持久的免疫,且通常不会产生严重不良反应,相对安全且能有效地治疗癌症,已成为肿瘤治疗领域的研究热点^[80]。

3.4 免疫治疗联合靶向治疗

除了与化疗联合之外,其他的免疫联合治疗方式也显示出有潜力的抗肿瘤活性。TOPACIO/KEYNOTE-162试验^[81]旨在评估PARP抑制剂

niraparib联合pembrolizumab在晚期或转移性TNBC中的疗效和安全性,结果显示,总人群的ORR和疾病控制率(disease control rate, DCR)分别为21%和49%,且无论BRCA突变状态如何,niraparib联合pembrolizumab均显示出较好的抗肿瘤活性和安全性,其中在BRCA突变人群中疗效更为明显。I-SPY2试验^[82]表明,在标准化疗方案中加入durvalumab联合olaparib可使II~III期TNBC患者的pCR率提高20%。联合CDK4/6抑制剂治疗和抗PD-1免疫治疗亦有提高癌症疗效的潜力。Dinaciclib是一种静脉注射CDK抑制剂,在Ib期剂量递增试验^[83]中,其与pembrolizumab联合用于晚期TNBC患者,显示出协同抗肿瘤作用和较可控的安全性。

基于上述多项不同阶段临床试验及取得的相关研究结果,免疫治疗有望为TNBC患者带来福音。然而免疫治疗的推广和全面投入临床仍面临着很大的挑战,如疗效预测生物标志物的确定、免疫疗效最佳终点的评估、最佳治疗介入时间及持续时间的选择、联合化疗药物的决策、药物不良反应及长期毒性等问题。随着这些问题的解决,免疫治疗将有更为广阔的临床应用前景。

4 结语

TNBC是一种恶性程度高、易复发转移且预后差的乳腺癌亚型,对内分泌治疗及传统抗HER2靶向治疗不敏感,化疗是其主要的治疗手段。随着组学的发展和对TNBC分子分型的深入研究,靶向治疗和免疫治疗正在改变TNBC的临床实践,以TNBC分子分型导向的治疗策略有望为“分类而治”的精准治疗策略添砖加瓦。然而,现有的治疗选择依旧有限,提高TNBC疗效仍有很多问题和挑战,如全面解析TNBC生态系统、开发临床可及的新靶点、探索更优的药物联用策略、研究耐药机制及解决策略等。未来还需对TNBC异质性进一步深入了解,包括不同肿瘤的特征和每例患者的独特特征,以及寻找循证医学证据、开展精准临床试验,以进一步改善TNBC患者的预后。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

[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] 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, 35(3): 428-440. e5.
- [3] CHO B, HAN Y N, LIAN M, et al. Evaluation of racial/ethnic differences in treatment and mortality among women with triple-negative breast cancer [J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(7): 1016-1023.
- [4] YIN L, DUAN J J, BIAN X W, et al. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress [J]. *Breast Cancer Res*, 2020, 22(1): 61.
- [5] 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.
- [6] LEHMANN B D, JOVANOVIĆ B, CHEN X, et al. Refinement of triple-negative breast cancer molecular subtypes: implications for neoadjuvant chemotherapy selection [J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0157368.
- [7] BURSTEIN M D, TSIMELZON A, POAGE G M, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(7): 1688-1698.
- [8] ZHAO S, MA D, XIAO Y, et al. Molecular subtyping of triple-negative breast cancers by immunohistochemistry: molecular basis and clinical relevance [J]. *Oncologist*, 2020, 25(10): e1481-e1491.
- [9] 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.
- [10] CHEN L, JIANG Y Z, WU S Y, et al. Famitinib with camrelizumab and nab-paclitaxel for advanced immunomodulatory triple-negative breast cancer (FUTURE-C-plus): an open-label, single-arm, phase II trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(13): 2807-2817.
- [11] WU S Y, XU Y, CHEN L, et al. Combined angiogenesis and PD-1 inhibition for immunomodulatory TNBC: concept exploration and biomarker analysis in the FUTURE-C-Plus trial [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 84.
- [12] NOORDERMEER S M, VAN ATTIKUM H. PARP inhibitor resistance: a tug-of-war in BRCA-mutated cells [J]. *Trends Cell Biol*, 2019, 29(10): 820-834.
- [13] CORTESI L, RUGO H S, JACKISCH C. An overview of PARP inhibitors for the treatment of breast cancer [J]. *Target Oncol*, 2021, 16(3): 255-282.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] TUTT A N J, GARBER J, GELBER R D, et al. VP1–2022: pre-specified event driven analysis of overall survival (OS) in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib (OL) in germline *BRCA1/2* mutation (gBRCAm) associated breast cancer [J] . *Ann Oncol*, 2022, 33(5): 566–568.
- [17] 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.
- [18] MCGUIRE K P, ARTHUR D W, MAMOUNAS E P. Updates on management of hereditary breast cancer: new data on PARP inhibitors change recommendations regarding the multidisciplinary care of breast cancer patients with *BRCA* mutations [J] . *Ann Surg Oncol*, 2022: 2022Jun18.
- [19] 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.
- [20] LITTON J K, BECK J T, JONES J M, et al. Neoadjuvant talazoparib in patients with germline *BRCA1/2* (*gBRCA1/2*) mutation–positive, early HER2–negative breast cancer (BC): results of a phase 2 study [J] . *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): 505.
- [21] KHOURY K, FELDMAN R, POHLMANN P R, et al. Molecular characterization of trophoblast cell surface antigen 2 (Trop–2) positive triple negative breast cancer (TNBC) [J] . *J Clin Oncol*, 2019, 37(15_suppl): e14651.
- [22] VRANIC S, GATALICA Z. Trop–2 protein as a therapeutic target: a focused review on Trop–2–based antibody–drug conjugates and their predictive biomarkers [J] . *Bosn J Basic Med Sci*, 2022, 22(1): 14–21.
- [23] BARDIA A, MAYER I A, VAHDAT L T, et al. Sacituzumab govitecan–hziy in refractory metastatic triple–negative breast cancer [J] . *N Engl J Med*, 2019, 380(8): 741–751.
- [24] WAHBY S, FASHOYIN–AJE L, OSGOOD C L, et al. FDA approval summary: accelerated approval of sacituzumab govitecan–hziy for third–line treatment of metastatic triple–negative breast cancer [J] . *Clin Cancer Res*, 2021, 27(7): 1850–1854.
- [25] BARDIA A, TOLANEY S M, PUNIE K, et al. Biomarker analyses in the phase III ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in patients with metastatic triple–negative breast cancer [J] . *Ann Oncol*, 2021, 32(9): 1148–1156.
- [26] BARDIA A, HURVITZ S A, TOLANEY S M, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple–negative breast cancer [J] . *N Engl J Med*, 2021, 384(16): 1529–1541.
- [27] MIRICESCU D, TOTAN A, STANESCU–SPINU I I, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in breast cancer: from molecular landscape to clinical aspects [J] . *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1): E173.
- [28] JANKU F, YAP T A, MERIC–BERNSTAM F. Targeting the PI3K pathway in cancer: are we making headway? [J] . *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(5): 273–291.
- [29] AGOSTINETTO E, EIGER D, PUNIE K, et al. Emerging therapeutics for patients with triple–negative breast cancer [J] . *Curr Oncol Rep*, 2021, 23(5): 57.
- [30] KALINSKY K, HONG F X, MCCOURT C K, et al. Effect of capivasertib in patients with an *AKT1* E17K–mutated tumor: NCI–MATCH subprotocol EAY131–Y nonrandomized trial [J] . *JAMA Oncol*, 2021, 7(2): 271–278.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] OLIVEIRA M, SAURA C, NUCIFORO P, et al. FAIRLANE, a double–blind placebo–controlled randomized phase II trial of neoadjuvant ipatasertib plus paclitaxel for early triple–negative breast cancer [J] . *Ann Oncol*, 2019, 30(8): 1289–1297.
- [34] RICCARDI C, NAPOLITANO E, PLATELLA C, et al. Anti–VEGF DNA–based aptamers in cancer therapeutics and diagnostics [J] . *Med Res Rev*, 2021, 41(1): 464–506.
- [35] VON MINCKWITZ G, EIDTMANN H, REZAI M, et al. Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2–negative breast cancer [J] . *N Engl J Med*, 2012, 366(4): 299–309.
- [36] SHEPHERD J H, BALLMAN K, POLLEY M C, et al. CALGB 40603 (alliance): long–term outcomes and genomic correlates of response and survival after neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin and bevacizumab in triple–negative breast cancer [J] . *J Clin Oncol*, 2022, 40(12): 1323–1334.
- [37] CAMERON D, BROWN J, DENT R, et al. Adjuvant bevacizumab–containing therapy in triple–negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial [J] . *Lancet Oncol*, 2013, 14(10): 933–942.
- [38] MILLER K D, O'NEILL A, GRADISHAR W, et al. Double–blind phase III trial of adjuvant chemotherapy with and without bevacizumab in patients with lymph node–positive and high–risk lymph node–negative breast cancer (E5103) [J] . *J Clin Oncol*, 2018, 36(25): 2621–2629.
- [39] KONO M, FUJII T, LIM B, et al. Androgen receptor function and androgen receptor–targeted therapies in breast cancer: a review [J] . *JAMA Oncol*, 2017, 3(9): 1266–1273.
- [40] SALVI S, BONAFÈ M, BRAVACCINI S. Androgen receptor in

- breast cancer: a wolf in sheep's clothing? A lesson from prostate cancer [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 60: 132–137.
- [41] 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.
- [42] 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, 36(9): 884–890.
- [43] TARANTINO P, CARMAGNANI PESTANA R, CORTI C, et al. Antibody–drug conjugates: smart chemotherapy delivery across tumor histologies [J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(2): 165–182.
- [44] INDINI A, RIJAVEC E, GROSSI F. Trastuzumab deruxtecan: changing the destiny of HER2 expressing solid tumors [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4774.
- [45] CORTÉS J, KIM S B, CHUNG W P, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(12): 1143–1154.
- [46] MODI S N, SAURA C, YAMASHITA T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(7): 610–621.
- [47] TARANTINO P, HAMILTON E, TOLANEY S M, et al. HER2-low breast cancer: pathological and clinical landscape [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(17): 1951–1962.
- [48] MODI S N, 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.
- [49] MAENNLING A E, TUR M K, NIEBERT M, et al. Molecular targeting therapy against EGFR family in breast cancer: progress and future potentials [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(12): E1826.
- [50] SHEN M H, JIANG Y Z, WEI Y, et al. Tinag11 suppresses triple-negative breast cancer progression and metastasis by simultaneously inhibiting integrin/FAK and EGFR signaling [J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(1): 64–80.e7.
- [51] BERNSDORF M, INGVAR C, JÖRGENSEN L, et al. Effect of adding gefitinib to neoadjuvant chemotherapy in estrogen receptor negative early breast cancer in a randomized phase II trial [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 126(2): 463–470.
- [52] BASELGA J, GÓMEZ P, GREIL R, et al. Randomized phase II study of the anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab with cisplatin versus cisplatin alone in patients with metastatic triple-negative breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(20): 2586–2592.
- [53] CAREY L A, RUGO H S, MARCOM P K, et al. TBCRC 001: randomized phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in stage IV triple-negative breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(21): 2615–2623.
- [54] LI C J, TZENG Y T, CHIU Y H, et al. Pathogenesis and potential therapeutic targets for triple-negative breast cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(12): 2978.
- [55] AGOSTINETTO E, LOSURDO A, NADER-MARTA G, et al. Progress and pitfalls in the use of immunotherapy for patients with triple negative breast cancer [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2022, 31(6): 567–591.
- [56] WU S Y, WANG H, SHAO Z M, et al. Triple-negative breast cancer: new treatment strategies in the era of precision medicine [J]. *Sci China Life Sci*, 2021, 64(3): 372–388.
- [57] TARANTINO P, ANTONARELLI G, ASCIONE L, et al. Investigational immunomodulatory drugs for enhancement of triple negative breast cancer (TNBC) immunotherapy: early phase development [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2022, 31(6): 499–513.
- [58] NANDA, CHOW L Q, DEES E C, et al. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: phase Ib KEYNOTE-012 study [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(21): 2460–2467.
- [59] 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.
- [60] 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.
- [61] 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.
- [62] CORTES J, CESCO 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.
- [63] CORTÉS J, CESCO D W, RUGO H S, et al. LBA16 KEYNOTE-355: final results from a randomized, double-blind phase III study of first-line pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for metastatic TNBC [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32: S1289–S1290.
- [64] HEEKE A L, TAN A R. Checkpoint inhibitor therapy for metastatic triple-negative breast cancer [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2021, 40(2): 537–547.
- [65] SCHMID P, SALGADO R, PARK Y H, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy as neoadjuvant treatment of high-risk, early-stage triple-negative breast cancer: results from the phase Ib open-label, multicohort KEYNOTE-173 study [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(5): 569–581.
- [66] NANDA, LIU M C, YAU C, et al. Effect of pembrolizumab plus neoadjuvant chemotherapy on pathologic complete response in women with early-stage breast cancer: an analysis of the

- ongoing phase 2 adaptively randomized I-SPY2 trial [J] . JAMA Oncol, 2020, 6(5): 676-684.
- [67] 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.
- [68] 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.
- [69] 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.
- [70] EMENS L A, ADAMS S, BARRIOS C H, et al. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis [J] . Ann Oncol, 2021, 32(8): 983-993.
- [71] MILES D, GLIGOROV J, ANDRÉ F, et al. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer [J] . Ann Oncol, 2021, 32(8): 994-1004.
- [72] MITTENDORF E A, ZHANG H, BARRIOS C H, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial [J] . Lancet, 2020, 396(10257): 1090-1100.
- [73] 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.
- [74] LOIBL S, UNTCH M, BURCHARDI N, et al. A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study [J] . Ann Oncol, 2019, 30(8): 1279-1288.
- [75] TIAN Y G, LI Y L, SHAO Y P, et al. Gene modification strategies for next-generation CAR-T cells against solid cancers [J] . J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 54.
- [76] CAR-T cell therapy shows early potential in TNBC [EB/OL] . 2018, <https://www.onclive.com/view/initial-results-of-car-tcell-therapy-study-show-tolerability-in-vivo-expansion-in-tnbc>.
- [77] CORTI C, VENETIS K, SAJJADI E, et al. CAR-T cell therapy for triple-negative breast cancer and other solid tumors: preclinical and clinical progress [J] . Expert Opin Investig Drugs, 2022, 31(6): 593-605.
- [78] SAXENA M, VAN DER BURG S H, MELIEF C J M, et al. Therapeutic cancer vaccines [J] . Nat Rev Cancer, 2021, 21(6): 360-378.
- [79] ZHU S Y, YU K D. Breast cancer vaccines: disappointing or promising? [J] . Front Immunol, 2022, 13: 828386.
- [80] MORSE M A, GWIN W R 3rd, MITCHELL D A. Vaccine therapies for cancer: then and now [J] . Target Oncol, 2021, 16(2): 121-152.
- [81] VINAYAK S, TOLANEY S M, SCHWARTZBERG L, et al. Open-label clinical trial of niraparib combined with pembrolizumab for treatment of advanced or metastatic triple-negative breast cancer [J] . JAMA Oncol, 2019, 5(8): 1132-1140.
- [82] PUSZTAI L, YAU C, WOLF D M, et al. Durvalumab with olaparib and paclitaxel for high-risk HER2-negative stage II/III breast cancer: results from the adaptively randomized I-SPY2 trial [J] . Cancer Cell, 2021, 39(7): 989-998.e5.
- [83] CHIEN A J, GLIWA A S, RAHMAPUTRI S, et al. A phase I b trial of the cyclin-dependent kinase inhibitor dinaciclib (dina) in combination with pembrolizumab (P) in patients with advanced triple-negative breast cancer (TNBC) and response correlation with Myc-overexpression [J] . J Clin Oncol, 2020, 38(15_suppl): 1076.

(收稿日期: 2022-06-20 修回日期: 2022-07-10)