

# 三阴性乳腺癌新辅助治疗策略及其分子分型的研究进展

廖丽萍, 黄大元, 吴涛\*

吉首大学医学院, 湖南 吉首

收稿日期: 2024年6月9日; 录用日期: 2024年7月2日; 发布日期: 2024年7月9日

## 摘要

三阴性乳腺癌(TNBC)是一种缺乏雌激素受体、孕激素受体和人表皮生长因子受体-2表达的乳腺癌亚型, 以其侵袭性高、预后较差及治疗选择有限而被广泛关注。新辅助治疗(NAT)作为TNBC治疗策略中的重要组成部分, 对于缩小肿瘤、提高手术成功率及探索疾病生物行为具有重要意义。本文综述了TNBC的新辅助治疗策略及其分子分型的最新研究进展, 评估了多项临床试验和实验研究结果, 揭示了不同治疗策略对疗效的影响。研究显示, 针对特定分子标志的新辅助治疗能够在一定程度上提高TNBC患者的病理完全缓解率(pCR), 进而改善长期生存率。

## 关键词

三阴性乳腺癌, 新辅助治疗策略, 分子分型, 研究进展

## Research Progress on New Adjuvant Treatment Strategies and Molecular Typing of Triple-Negative Breast Cancer

Liping Liao, Dayuan Huang, Tao Wu\*

School of Medicine, Jishou University, Jishou Hunan

Received: Jun. 9<sup>th</sup>, 2024; accepted: Jul. 2<sup>nd</sup>, 2024; published: Jul. 9<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

**Triple-negative breast cancer (TNBC) is a subtype of breast cancer that lacks the expression of es-**  
\*通讯作者。

文章引用: 廖丽萍, 黄大元, 吴涛. 三阴性乳腺癌新辅助治疗策略及其分子分型的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(7): 130-139. DOI: 10.12677/acm.2024.1471991

trogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor-2, and has attracted extensive attention due to its high aggressiveness, poor prognosis and limited treatment options. Neoadjuvant therapy (NAT), as an important part of TNBC treatment strategy, is of great significance for reducing the tumor, improving the success rate of surgery and exploring the biological behavior of the disease. This article reviews the latest research progress of neoadjuvant therapy strategies and molecular typing of TNBC, evaluates the results of multiple clinical trials and experimental studies, and reveals the influence of different treatment strategies on efficacy. Studies have shown that neoadjuvant therapy targeting specific molecular markers can improve pathological complete response rate (pCR) in TNBC patients to a certain extent, thereby improving long-term survival.

## Keywords

Triple-Negative Breast Cancer, Neoadjuvant Treatment Strategy, Molecular Typing, Research Progress

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

据 2020 年全球癌症数据报道, 女性乳腺癌现已超过肺癌, 成为全世界女性最常见的恶性肿瘤, 占有癌症病例的 11.7% [1]。其中, 三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)约占浸润性乳腺癌的 10%~20% [2]。TNBC 是一种不表达雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)和人类表皮生长因子-2 (human epidermal growth factor receptor-2, Her-2)的特定乳腺癌亚型, 具有恶性程度高、疾病进展快、死亡率高等特点, 对内分泌治疗和抗 Her-2 靶向药物治疗不敏感, 治疗手段相对匮乏, 生存预后差[3] [4]。近年来, 随着 TNBC 的分子分型和基因组测序的进展, 有研究表明, 与其他亚型相比, TNBC 具有更高的遗传不稳定性、频繁的拷贝数变异和复杂的结构重排, 如 BL1 亚型是基因组上最不稳定的亚型, TP53 突变高(92%), 参与 DNA 修复机制的基因(BRCA2、MDM2、PTEN、RB1 和 TP53)拷贝数缺失。LAR 肿瘤与较高的突变负荷相关, PI3KCA (55%)、AKT1 (13%)和 CDH1 (13%)基因突变显著富集。表明该疾病具有高度异质性[5]。近年来, 人们对 TNBC 的新型治疗策略的发展越来越感兴趣, 尤其是在新辅助环境中。在手术前进行的新辅助治疗具有多种优势, 包括评估治疗反应, 肿瘤下降并有可能改善手术结果的能力。但是, TNBC 的最佳新辅助治疗方案仍有待确定。一种有希望的方法是使用分子亚型来指导治疗决策。

在这篇综述中, 我们将讨论 TNBC 新辅助治疗策略的当前状态, 重点是分子亚型在指导治疗决策中的作用。我们还将回顾一下我们对 TNBC 潜在的分子机制理解的最新进展, 并讨论如何将这些知识转化为更有效的治疗策略。通过阐明基于分子亚型驱动 TNBC 和调整治疗方案的分子途径, 我们希望能够改善这种侵袭性乳腺癌患者的预后。

## 2. 三阴性乳腺癌主要分子分型

三阴性乳腺癌根据基因表达谱可进一步分成多种分子亚型。目前较为公认的分型系统包括 Lehmann 六分型、Burstein 四分型和复旦分型。2011 年, Lehmann [6]等首先进行了基于转录组数据的 TNBC 分子亚型划分的探索。他们通过对乳腺癌数据集的基因表达谱分析, 首次将 TNBC 划分为 6 个分子亚型: 2

种基底样亚型(basal-like-1, BL-1, basal-like-2, BL-2)、免疫调节型(immunomodulatory, IM)、间充质样细胞型(mesenchymal, M)、间充质样干细胞型(mesenchymal stem-like, MSL)和腔面雄激素受体型(luminal androgen receptor, LAR)。2016年,该团队在一项后续研究[7]中发现IM和MSL亚型分别起源于肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)和肿瘤相关基质细胞,将分型修正为四种:BL-1、BL-2、M和LAR。2015年, Burstein [8]利用mRNA表达和DNA分析确定了4个稳定的TNBC亚型: LAR、间质型(mesenchymal, MES)、基底样免疫抑制型(basal-like immune-suppressed, BLIS)、基底样免疫激活型(basal-like immune-activated, BLIA),并总结了特定TNBC亚型中可被靶向的高表达分子。研究者发现,该分型可以更好地显示各分型与预后之间的关系,如BLIA型TNBC预后较好,而BLIS型预后较差。2016年复旦大学附属肿瘤医院邵志敏课题组对中国465例原发性TNBC的临床资料、全基因组和转录组的测序数据进行了全面分析,该项研究更好地反映出中国TNBC患者的基因表型特征。将TNBC划分为以4个转录组为基础的亚型[9]:腔面雄激素受体型LAR(luminal androgen receptor, LAR)、免疫调节型IM(immunomodulatory, IM)、基底样免疫抑制型BLIS(basal-like immune-suppressed, BLIS)、间充质样型MES(mesenchymal, MES)。基于复旦分型的建立,相应的诊疗探索也在后续研究中被陆续推进。Zhao等在该分型基础上,构建了一种基于IHC的检测方法。他们确定了雄激素受体(androgen receptor, AR)、白细胞分化抗原(cluster of differentiation, CD)8、叉头框(forkhead box, FOX)C1和双肾上腺皮质激素样激酶1(doublecortin like kinase 1, DCLK1)作为能够识别特定分子亚型的IHC标志物,据大量验证通过四个标志物进行检测结果与mRNA的分类之间具有高度一致性[10]。可根据AR、CD8、FOXC1和DCLK1这四个标志物进行免疫组织化学分型筛选,分别为:AR+为LAR亚型;AR-且CD8+为IM亚型;AR-、CD8-且FOXC1+为BLIS亚型;AR-、CD8-、FOXC1-且DCLK1+为MES亚型;而AR-、CD8-、FOXC1-和DCLK1-归为不确定型。根据四种分型揭示了每种亚型的关键分子靶点,并提出了基于分子亚型的精确治疗策略。如下:

## 2.1. 铂类药物

铂类是一种DNA交联剂,进入肿瘤细胞后与DNA交叉联结,干扰肿瘤细胞DNA复制,导致肿瘤细胞DNA双链断裂[11]。目前认为TNBC的发生与乳腺癌易感基因BRCA1及BRCA2的胚系突变状态密切相关[12]。正常的BRCA基因可通过DNA损伤修复机制修复化疗药物损伤后的DNA,导致化疗药物耐药,而BRCA1基因突变后DNA损伤修复障碍,使TNBC细胞对铂类药物敏感[13]。研究发现BRCA突变TNBC患者接受含铂新辅助化疗的病理完全缓解(pCR)率显著高于非TNBC患者,而TNBC中BRCA突变比例较其他类型乳腺癌更高,存在更高比例的DNA损伤修复缺陷和基因组不稳定性[14][15]。这也可能是TNBC对铂类等DNA损伤药物更敏感的原因。以铂为基础的化疗已经在新辅助治疗中进行了多项研究,目的是增加病理缓解率和改善临床治疗效果。一项随机2期临床实验GeparSixto研究显示,铂类+蒽环+紫杉醇的三药联合方案被证明可显著提高TNBC患者的pCR率从36.9%提高到了53.2%( $P = 0.005$ ) [16]。随后,一项 $2 \times 2$ 的析因、开放标签、随机II期试验CALGB 40603 (Alliance)研究在单周的紫杉醇序贯剂量密集AC方案的基础上,联合卡铂使pCR率显著提高(54% vs 41%) ( $P = 0.003$ ) [17]。I-SPY2II期临床研究是一项探究铂类联合PARP抑制剂Veliparib在乳腺癌新辅助治疗中的疗效,研究提示,在常规的新辅助治疗方案中加入PARP抑制剂Veliparib及卡铂,可以显著地提高pCR率(51% vs 26%) [18],但实验设计的原因,I-SPY2研究并不能明确pCR率的获益是来源于PARP抑制剂Veliparib,还是卡铂,亦或是两者的协同效益。因此就有了BrightTness III期研究,研究显示紫杉醇+卡铂+Veliparib组vs紫杉醇组的pCR率具有统计学差异(53% vs 31%),但紫杉醇+卡铂+Veliparib组vs紫杉醇+卡铂组的pCR率无统计学差异(53% vs 58%),表明pCR率的获益来源于卡铂而非Veliparib。2020年,一项

纳入了 8 项 RCT、1345 例患者的 meta 分析结果显示,新辅助化疗方案中添加卡铂将 pCR 率从 35.9% 显著提高到 49.1% (OR: 1.87, 95% CI: 1.23~2.86) ( $P < 0.001$ ) [19]。2021 年,BrighTNess3 期随机临床二次分析中结果表明在含铂组的 TNBC 分型中,PCR 率最高的是 IM (免疫调节型) (64.2%),最低的是 LAR (腔内雄激素受体型) (27.6%),其余亚型的 PCR 率并无显著差异[20]。上述研究在标准化疗基础上再加入铂类,虽提高了 pCR 率,但能否转化为生存获益尚不明确。近几年关于铂类相关新辅助 RCT 研究陆续的更新了生存分析的结果,GeparSixto 研究中位随访 47.3 个月时,TNBC 组添加卡铂带来了无疾病生存期(disease free survival, DFS)的显著延长,两组 3 年 DFS 分别为 86.1% 和 75.8% (HR 0.56, 95% CI 0.34~0.93)。3 年 OS 虽未达到统计学差异但仍有绝对值的提高(91.9% vs 86.0%) (HR 0.60, 95% CI 0.32~1.12) [21], CALGB 40603 (Alliance), 中位随访 7.9 年时,通过基因组分析,发现与残留病灶患者相比, pCR 患者( $n = 205$ , 46.3%)的 5 年 EFS (85.5% 对 56.6%, 对数秩  $P < 0.0001$ )和总生存率(87.9% v 63.4%,  $P < 0.0001$ ) 显著增加[22]。而 BrighTNess 研究随访 4 年数据显示,与单独使用紫杉醇相比,卡铂加奥拉帕利联合紫杉醇组患者的 EFS 获得显著改善(HR 0.63, 95% CI 0.43~0.92) ( $P = 0.02$ )。但卡铂加奥拉帕利联合紫杉醇组与卡铂联合紫杉醇组的 EFS 没有显著差异(HR 1.12, 95% CI 0.72~1.72) ( $P = 0.62$ )。对卡铂联合紫杉醇与单独使用紫杉醇患者进行事后比较,结果同样显示 EFS 具有显著改善(HR 0.57, 95% CI 0.36~0.91)。中位随访 4 年,卡铂加奥拉帕利联合紫杉醇组 EFS 为 78% (95% CI 73.5~83.2),卡铂联合紫杉醇组为 79% (95% CI 72.9~86.2),而单用紫杉醇组为 69% (95% CI 61.3~76.6) [23]。为何会与 GeparSixto 和 BrighTNess 研究得到相反的结果,研究者讨论分析可能与含卡铂治疗组有更多患者没有完成紫杉醇计划疗程相关(35% vs. 15%)。一项最新的荟萃分析评估了以铂为基础的新辅助化疗对 TNBC 患者的生存影响。该研究共纳入 9 项 RCT 的 3247 例患者,亚组分析显示,与基于蒽环类药物和/或紫杉醇的化疗相比,铂类化疗可进一步改善新辅助化疗的 DFS (HR = 0.59, 95% CI 0.43~0.74,  $P < 0.01$ )和 OS (HR = 0.61, 95% CI 0.40~0.83,  $P < 0.01$ ) [24]。因此,随着生存数据的更新,铂类在 TNBC 新辅助化疗中的重要作用已毋庸置疑。铂类作为 TNBC 新辅助化疗的重要组成部分,为后续联合免疫治疗提供了方案基础。

## 2.2. 免疫治疗

免疫检查点受体程序性细胞死亡蛋白 1 (PD-1)/程序性细胞死亡配体 1 (PD-L1)在活化的 T 细胞上调,并在肿瘤微环境中被 TNF- $\gamma$  诱导[25]。肿瘤细胞过表达 PD-1 和 PD-L1 配体,通过 PD-1/PD-L1 轴抑制 T 细胞和细胞毒性 T 细胞的活化,缩短 T 细胞存活时间,同时削弱其对抗肿瘤细胞的能力,最终导致癌症免疫逃逸[26]。近年来三阴性乳腺癌在免疫治疗方面取得了显著的进步,但单一药物疗效有限,亟需联合多种作用机制的药物来提高疗效,包括免疫联合化疗、双免疫联合、免疫联合靶向治疗等。

早期 TNBC 治疗的最新进展是在新辅助化疗中加入免疫检查点抑制剂,这在 EFS 和 PCR 方面显示出显著优势。

KEYNOTE-522 是首个探索 TP (紫杉醇 + 卡铂序贯多柔比星 + 表柔比星 + 环磷酰胺)联合帕博利珠单抗序贯帕博利珠单抗在三阴性乳腺癌新辅助/辅助治疗中疗效的 III 期临床研究。KEYNOTE-522 [27] 入组 T1c N1-2 或 T2 N0-2 的三阴性乳腺癌患者,按 2:1 随机分为试验组与对照组,对照组接受 4 周期紫杉醇 + 卡铂序贯 4 周期多柔比星或表柔比星 + 环磷酰胺化疗联合安慰剂治疗,试验组接受相同方案的化疗联合帕博利珠单抗治疗(每 3 周 200 毫克),手术后两组患者分别接受安慰剂或帕博利珠单抗治疗 9 周期,结果显示,与安慰剂组相比,帕博利珠单抗组的 pCR 率更高(64.8% vs. 51.2%;  $P < 0.001$ ),经历了 39.1 个月的中位随访时间后,免疫治疗组和安慰剂治疗组三年 EFS (84.5% vs 76.8%,  $P < 0.001$ ),在联合帕博利珠单抗后,患者三年 EFS 绝对获益达到了 7.7%。亚组分析结果显示,不论是否有淋巴结转移或患者 PD-L1 表达状态的高低均能够从免疫治疗组看到 EFS 获益。作为一种人源化的抗 PD-1 抗体——帕博利珠单抗

(pembrolizumab)是目前唯一获批可用于早期高危 TNBC 治疗的免疫治疗药物。基于 KEYNOTE-522 研究,帕博利珠单抗获中国药品监督管理局(NMPA)批准适应症,并在 2023 CSCO 乳腺癌指南中新增 TP + 帕博利珠单抗为 II 级推荐(2A)方案。同时,对于 TNBC 新辅助治疗后的辅助治疗,2023 CSCO 乳腺癌指南也继续强调了 PD-1 抑制剂的使用,无论新辅助治疗是否达到 pCR,均推荐继续使用至满 1 年由 III 级推荐调整为 II 级推荐,证据级别由 2B 调整为 1A。另一项 IMpassion031 [28] III 研究旨在评价阿替利珠单抗联合化疗在早期 TNBC 新辅助治疗中的疗效和安全性。结果显示,相对于单纯化疗组,阿替利珠单抗组 pCR 率显著提升(58% vs. 41%,  $P = 0.0044$ ),且无论 PD-L1 是否表达均有 pCR 获益(PD-L1 阳性: 69% vs. 49%; PD-L1 阴性: 48% vs. 34%)。一 GepaarNUEVO [29] II 期临床实验比较了新辅助化疗联合度伐利尤单抗与安慰剂在未经治疗的早期 TNBC 患者中的疗效。结果显示,度伐利尤单抗组与安慰剂组在 PCR 的主要终点上无显著差异。然而,在无病生存期(DFS)和 OS 的次要终点方面观察到显著差异,化学免疫治疗组和单独化疗组的 3 年 OS 率分别为 95.2%和 83.5%。最新一项关于早期三阴性乳腺癌患者新辅助免疫治疗加化疗的长期结局荟萃分析显示化疗中加入免疫治疗在 EFS (HR 0.62, 0.50~0.76;  $P < 0.001$ )和 OS (HR 0.62, 0.46~0.82,  $P < 0.001$ )方面具有统计学意义[30]。证明了在新辅助治疗阶段应用以环为基础的化疗药物联合 PD-1 和(或) PD-L1 抑制剂可以显著提高 TNBC 病人 pCR 率,改善远期预后。

近年来,研究人员越来越关注对于肿瘤负荷相对较小的非转移性 TNBC 的新辅助治疗。NeoPACT II 期单臂研究[31]旨在评估帕博利珠单抗联合卡铂 + 多西紫杉醇在 II、III 期 TNBC 新辅助治疗中的疗效,结果显示新辅助治疗期间无病人发生疾病进展, pCR 率为 58%, 3 年 EFS 为 86%, 其中 pCR 组 EFS 达到 98%, 该结果与新辅助免疫治疗联合环类药物为基础的化疗方案观察到的 pCR 率相当,且该方案耐受性良好,约 27%的病人发生免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs), 该研究为 TNBC 新辅助治疗阶段去环降低化疗强度联合免疫治疗提供了参考与思路。2022 年欧洲肿瘤内科学会年会报道的 II 期 BELLINI 研究,首次探讨在新辅助治疗阶段采用不含化疗的双重免疫检查点抑制剂(纳武利尤单抗 + 依匹木单抗)治疗 TNBC 的可行性,结果显示,治疗 4 周期后,60%病人出现免疫激活,基于影像学评估的部分缓解率达到 27.0%,约 24%的病人显示循环肿瘤 DNA 清除。且安全性方面与纳武利尤单抗单药使用相似。充分凸显不含化疗的免疫检查点抑制剂在新辅助阶段治疗 TNBC 的潜力。这项研究可以说为三阴性乳腺癌的治疗带来了一种全新的模式,在不远的将来,早期三阴性乳腺癌新辅助治疗“去化疗”或许真的可以成为现实。

### 2.3. 其他靶向治疗

随着对乳腺癌基因突变和分子机制的不断深入探索,分子靶向治疗已成为 TNBC 的重要治疗手段之一。免疫治疗与靶向治疗两者联合具有协同治疗作用,治疗效果可能优于单一药物作用的简单叠加,不管早期还是晚期 TNBC 患者中,均有研究证实联合治疗可能效果更佳,在早期高危 TNBC 患者中,I-SPY2 试验[32]表明,标准化疗 + 度伐利尤单抗 + 奥拉帕尼可将 TNBC 患者的 pCR 提高至 20%。在晚期 TNBC 患者中,一项研究[33]证实,在 BRCA 基因突变的 TNBC 患者中,尼拉帕利与帕博利珠单抗联合治疗疗效和安全性良好。目前,PD-1 和(或) PD-L1 抑制剂联合多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶抑制剂、血管内皮生长因子抗体、细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂等靶向药物在非转移性 TNBC 新辅助治疗中应用的临床研究正在进行中,部分研究结果取得令人鼓舞的结果。

## 3. PAPP 抑制剂

聚 ADP-核糖聚合酶(PARP)是一个由 18 种蛋白质组成的超家族,通过参与 DNA 碱基切除修复途径来控制遗传稳定性和 DNA 修复。PARP-1 和 PARP-2 蛋白由 DNA 断裂诱导并参与 DNA 修复过程。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[34]。在所有被诊断患有乳腺癌的患者中,大约有 5%~10% 具有生殖系 BRCA1/2 突变,这使得他们的疾病更容易受到 DNA 损伤剂和一类称为聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制剂的新型药物的影响[35]。

在乳腺癌治疗领域,我们看到 OlympiAD 研究[36]和 EMBRACA 研究[37]在 BRCA 突变 HER2-晚期乳腺癌治疗中的相继成功,分别促成了 Olaparib 和 Talazoparib 的获批上市。而目前更多的研究已经在辅助治疗以及新辅助治疗阶段接踵开展。在辅助治疗中,其中 OlympiA 是一项全球、多中心、随机、双盲、安慰剂对照 III 期临床试验,旨在评估具有高危复发因素的胚系 BRCA (gBRCA)突变 HER2-早期乳腺癌患者,在标准治疗之后应用奥拉帕利单药(若为 HR + 患者则接受奥拉帕利联合内分泌治疗)对比安慰剂单药,进行辅助治疗的有效性和安全性,结果显示与安慰剂组相比,olaparib 能明显改善患者的 OS,3 年无侵袭性疾病生存期(iDFS)为 85.9%,安慰剂组为 77.1%;远处无疾病生存期(DDFS)为 87.5%,安慰剂组为 80.4%。此外,olaparib 无严重不良反应。OlympiA 研究是乳腺癌药物临床研究史上非常重要的里程碑事件。这项奥拉帕利辅助治疗 BRCA 突变早期乳腺癌的临床研究已经改写国际、国内乳腺癌诊治指南,成为早期乳腺癌辅助强化治疗标准。2022 年 3 月 11 日,美国 FDA 批准奥拉帕利用于辅助治疗 BRCA 胚系突变的 HER2-高危早期乳腺癌患者,这是首款也是唯一一款获得批准治疗 BRCA 突变早期乳腺癌患者的疗法。NEOTALA 是第一个将 PARP 抑制剂 Talazoparib 单药用于新辅助治疗胚系 BRCA1/2 突变的早期 HER2-乳腺癌的 II 期研究,该研究探讨了 PARP 抑制剂 Talazoparib (TALA)作为单药用于新辅助治疗胚系 BRCA1/2 突变 HER2-局部进展乳腺癌的有效性与安全性。结果显示在可评估人群和意向治疗人群(所有 TNBC 患者)中,病理完全应答率(pCR)明显较高(分别为 45.8%和 49.2%),且安全性良好。talazoparib 与卡铂的序贯联合疗法抑制了 TNBC 患者的原发癌细胞生长和远处转移,为治疗早期 TNBC 奠定了基础。但其结论仍需进一步 III 期研究的证实。同时,pCR 的改善,需要预后的检验。因此,PARP 真正全面进入 BRCA 突变乳腺癌全领域治疗,尚需时日。虽然 PARP 抑制剂对 TNBC 有效,但临床耐药性不容忽视,因此需要进一步探索耐药机制,找到更好、更有效的治疗策略。

#### 4. PI3K/AKT/mTOR 通路抑制剂

乳腺癌分子分型主要根据激素受体(HR)状态以及人表皮生长因子受体 2 (HER2)进行分型,这些受体都表达在细胞表面。但无论是雌激素作用于雌激素受体,还是生长因子作用于生长因子受体,这些胞外的信号都会在胞内激活磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K),PI3K 进一步激活 AKT,AKT 可以进一步激活下游信号分子哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR),最终导致肿瘤细胞的发生和发展[38]。在 TNBC 中,PI3K 基因是仅次于 TP53 的第二大最常检测到的突变,PI3K 突变在残留的 TNBC 中经常观察到。一项研究表明,PIK3CA 在 20%~40% 的 BC 发生突变,与化疗耐药性增加有关[39],据报道,PI3KCA 突变见于约 10% 的 TNBC,但在 LAR 和 MES 亚型中更为常见[40] [41]。目前针对 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的药物有 AKT 抑制剂、PI3K 抑制剂、mTOR 抑制剂以及 PI3K/mTOR 双重抑制剂。其中,关于早期乳腺癌来说,FAIRLANE 研究评估了新辅助 ipatasertib 联合紫杉醇治疗早期 TNBC 的有效性。结果显示,在 PI3K/AKT/mTOR 信号通路发生突变的患者中,早期 TNBC 中加入 ipatasertib 在临床或统计学上并未显著增加 pCR 率[42]。PI3K/AKT/mTOR 致癌信号通路通常会诱导癌症进展,并与靶向抗癌疗法的抗药性有关,因此仍需对相关抑制剂的有效性进行更多研究。尤其在新辅助治疗中的价值还需进一步探索。

#### 5. 雄激素受体(AR)

由于 10%~40% 的 TNBC 会表达 1%~10% 的染色肿瘤细胞的 AR,因此 AR 是 TNBC 患者潜在的治疗

靶标[43]。一项研究表明三阴性乳腺癌中雄激素受体的丧失预示着更差的预后,包括具有基底样特征的乳腺癌[44]。对于 TNBC 患者,通过复旦分型,如果 AR 阳性,可判定为雄激素受体型(LAR 型),该亚型患者可进一步分为 HER2 突变型(LAR-HER2mut)和 PI3K/AKT 通路基因突变型(LAR-PI3K/AKTmut),前者可考虑使用小分子 HER2 抑制剂吡咯替尼等药物,后者可考虑使用依维莫司等药物。在研究中 LAR-HER2mut 组 ORR 达 75%; FUTURE-SUPER 研究中, LAR-PI3K/AKTmut 组中位 PFS 提升 8.1 个月[45]。表明 AR 作为问复旦分型检测标志物可为患者选择更合适的治疗方案。目前在新辅助治疗中的价值还需进一步探索。

## 6. 血管内皮生长因子受体(VEGFR)

肿瘤血管的不断形成为 TNBC 的肿瘤发生和进展提供了充足的养分。因此,抗血管内皮生长因子治疗可抑制肿瘤生长。对于早期 TNBC 新辅助治疗中,一项单中心、单臂、II 期试验(LANCET) [46] 研究显示在早期 TNBC 患者予以阿帕替尼联合新辅助化疗(多西他赛 + 表柔比星 + 环磷酰胺)治疗,结果显示出优异的疗效和可控的毒性。有助于三阴性乳腺癌临床靶向治疗提供新策略。

## 7. 抗体偶联药物(ADC)

ADC 药物具有高特异性和高效杀伤,可以实现精准高效清除癌细胞,在早期三阴性乳腺癌中也有很多探索性研究。其中关于早期乳腺癌, NeoSTAR [47] 试验(NCT04230109)旨在评估 SG 用于 TNBC 新辅助治疗(NA)的疗效与安全性。结果初步证实了 4 周期 SG 单药对 TNBC 新辅助治疗的疗效, pCR 率可达 30%,证实了 SG 单药的疗效以及以疗效为导向的升阶/降级的可行性,未来将继续探索戈沙妥珠单抗用于新辅助治疗的联合对象和理想用药周期。NeoSTAR 是首个 ADC 作为 TNBC 新辅助治疗的研究。其他还包括正在开展的戈沙妥珠单抗联合 PD-1 抑制剂的辅助治疗(ASCENT-05)3 期临床研究,或许会让部分患者在早期获得治愈的机会。

## 8. 总结与展望

早期三阴性乳腺癌患者仍能受益于标准蒽环类/紫杉烷治疗方案。使用铂类疗法可能会增强 pCR,但尚未证明可以提高生存率。添加检查点抑制剂免疫治疗可能会增强新辅助治疗中的 pCR。PARP 抑制剂可以提高具有种系 BRCA 突变的患者的生存率,但对未经治疗的患者显示出最大的益处。但是 PARP 抑制剂对于体细胞 BRCA 或 PALB2 突变的患者可能具有选择性优势。Sacituzumab govitecan 等 ADC 药物可能为通过其他疗法取得进展的患者提供额外的益处。但这些试验在新辅助治疗中仍处于早期阶段。随着免疫及靶向治疗研究的深入,我们将能够找到更多有效的免疫或者靶向治疗药物和联合治疗方案;另一方面,随着分子分型技术的不断进步,我们将能够实现更精准的个体化治疗,让每一位 TNBC 患者都能够得到最适合自己的治疗方案。总之, TNBC 的新辅助治疗策略和分子分型研究正在不断取得新的进展。让我们共同期待这些研究成果能够早日应用于临床实践,同时,在新辅助治疗中仍迫切需要全面分析 TNBC 患者的可行临床靶点,探索更好的治疗策略,实现精准治疗。

## 参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Zhang, W., Bai, Y., Sun, C., Lv, Z. and Wang, S. (2022) Racial and Regional Disparities of Triple Negative Breast Cancer Incidence Rates in the United States: An Analysis of 2011-2019 NPCR and SEER Incidence Data. *Frontiers in Public Health*, **10**, Article 1058722. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1058722>

- [3] Yin, L., Duan, J., Bian, X. and Yu, S. (2020) Triple-negative Breast Cancer Molecular Subtyping and Treatment Progress. *Breast Cancer Research*, **22**, Article No. 61. <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01296-5>
- [4] Garrido-Castro, A.C., Lin, N.U. and Polyak, K. (2019) Insights into Molecular Classifications of Triple-Negative Breast Cancer: Improving Patient Selection for Treatment. *Cancer Discovery*, **9**, 176-198. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-18-1177>
- [5] Bareche, Y., Venet, D., Ignatiadis, M., Aftimos, P., Piccart, M., Rothe, F., *et al.* (2018) Unravelling Triple-Negative Breast Cancer Molecular Heterogeneity Using an Integrative Multiomic Analysis. *Annals of Oncology*, **29**, 895-902. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy024>
- [6] Lehmann, B.D., Bauer, J.A., Chen, X., Sanders, M.E., Chakravarthy, A.B., Shyr, Y., *et al.* (2011) Identification of Human Triple-Negative Breast Cancer Subtypes and Preclinical Models for Selection of Targeted Therapies. *Journal of Clinical Investigation*, **121**, 2750-2767. <https://doi.org/10.1172/jci45014>
- [7] Lehmann, B.D., Jovanović, B., Chen, X., Estrada, M.V., Johnson, K.N., Shyr, Y., *et al.* (2016) Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *PLOS ONE*, **11**, e0157368. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157368>
- [8] Burstein, M.D., Tsimelzon, A., Poage, G.M., Covington, K.R., Contreras, A., Fuqua, S.A.W., *et al.* (2015) Comprehensive Genomic Analysis Identifies Novel Subtypes and Targets of Triple-Negative Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, **21**, 1688-1698. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-14-0432>
- [9] Jiang, Y.Z., Ma, D., Suo, C., *et al.* (2019) Genomic and Transcriptomic Landscape of Triple-Negative Breast Cancers: Subtypes and Treatment Strategies. *Cancer Cell*, **35**, 428-440.E5.
- [10] Zhao, S., Ma, D., Xiao, Y., Li, X., Ma, J., Zhang, H., *et al.* (2020) Molecular Subtyping of Triple-Negative Breast Cancers by Immunohistochemistry: Molecular Basis and Clinical Relevance. *The Oncologist*, **25**, e1481-e1491. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0982>
- [11] Garutti, M., Pelizzari, G., Bartoletti, M., Malfatti, M.C., Gerratana, L., Tell, G., *et al.* (2019) Platinum Salts in Patients with Breast Cancer: A Focus on Predictive Factors. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 3390. <https://doi.org/10.3390/ijms20143390>
- [12] Torrisi, R., Zuradelli, M., Agostinetti, E., Masci, G., Losurdo, A., De Sanctis, R., *et al.* (2019) Platinum Salts in the Treatment of Brca-Associated Breast Cancer: A True Targeted Chemotherapy? *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **135**, 66-75. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.01.016>
- [13] Takamizawa, S., Ishiki, H., Shimoi, T., Shimizu, M. and Satomi, E. (2020) Neoadjuvant Cisplatin in *BRCA* Carriers with HER2-Negative Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 2699-2700. <https://doi.org/10.1200/jco.20.00789>
- [14] Jin, J., Zhang, W., Ji, W., Yang, F. and Guan, X. (2017) Predictive Biomarkers for Triple Negative Breast Cancer Treated with Platinum-Based Chemotherapy. *Cancer Biology & Therapy*, **18**, 369-378. <https://doi.org/10.1080/15384047.2017.1323582>
- [15] Chen, Y., Wang, X., Du, F., Yue, J., Si, Y., Zhao, X., *et al.* (2023) Association between Homologous Recombination Deficiency and Outcomes with Platinum and Platinum-Free Chemotherapy in Patients with Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer Biology & Medicine*, **20**, 155-168. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2022.0525>
- [16] von Minckwitz, G., Schneeweiss, A., Loibl, S., Salat, C., Denkert, C., Rezai, M., *et al.* (2014) Neoadjuvant Carboplatin in Patients with Triple-Negative and HER2-Positive Early Breast Cancer (GeparSixto; GBG 66): A Randomised Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **15**, 747-756. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)70160-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70160-3)
- [17] Sikov, W.M., Berry, D.A., Perou, C.M., *et al.* (2015) Impact of the Addition of Carboplatin and/or Bevacizumab to Neoadjuvant Once-Per-Week Paclitaxel Followed by Dose-Dense Doxorubicin and Cyclophosphamide on Pathologic Complete Response Rates in Stage II to III Triple-Negative Breast Cancer: CALGB 40603 (Alliance). *Journal of Clinical Oncology*, **33**, 13-21.
- [18] Rugo, H.S., Olopade, O.I., DeMichele, A., Yau, C., van 't Veer, L.J., Buxton, M.B., *et al.* (2016) Adaptive Randomization of Veliparib-Carboplatin Treatment in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **375**, 23-34. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1513749>
- [19] Li, Z., Zhang, Z., Cao, X., Feng, Y. and Ren, S. (2020) Platinum-Based Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of International Medical Research*, **48**, No. 10. <https://doi.org/10.1177/0300060520964340>
- [20] Filho, O.M., Stover, D.G., Asad, S., Ansell, P.J., Watson, M., Loibl, S., *et al.* (2021) Association of Immunophenotype with Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative Breast Cancer. *JAMA Oncology*, **7**, 603-608. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.7310>
- [21] Hahnen, E., Lederer, B., Hauke, J., Loibl, S., Kröber, S., Schneeweiss, A., *et al.* (2017) Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast Cancer. *JAMA Oncology*, **3**, 1378-1385.



- <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.1007>
- [22] Shepherd, J.H., Ballman, K., Polley, M.C., Campbell, J.D., Fan, C., Selitsky, S., *et al.* (2022) 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. *Journal of Clinical Oncology*, **40**, 1323-1334. <https://doi.org/10.1200/jco.21.01506>
- [23] Geyer, C.E., Sikov, W.M., Huober, J., Rugo, H.S., Wolmark, N., O'Shaughnessy, J., *et al.* (2022) Long-term Efficacy and Safety of Addition of Carboplatin with or without Veliparib to Standard Neoadjuvant Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer: 4-Year Follow-Up Data from Brightness, a Randomized Phase III Trial. *Annals of Oncology*, **33**, 384-394. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.01.009>
- [24] Zhao, F., Shen, G., Dong, Q., Xin, Y., Huo, X., Wang, M., *et al.* (2022) Impact of Platinum-Based Chemotherapy on the Prognosis of Early Triple-Negative Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical and Experimental Medicine*, **23**, 2025-2040. <https://doi.org/10.1007/s10238-022-00940-y>
- [25] Dixon-Douglas, J. and Loi, S. (2023) Immunotherapy in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: Where Are We Now and Where Are We Headed? *Current Treatment Options in Oncology*, **24**, 1004-1020. <https://doi.org/10.1007/s11864-023-01087-y>
- [26] Wong, R.S., Ong, R.J. and Lim, J.S. (2023) Immune Checkpoint Inhibitors in Breast Cancer: Development, Mechanisms of Resistance and Potential Management Strategies. *Cancer Drug Resistance*, **6**, 768-787. <https://doi.org/10.20517/cdr.2023.58>
- [27] Schmid, P., Cortes, J., Dent, R., Pusztai, L., McArthur, H., Kümmel, S., *et al.* (2022) Event-Free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **386**, 556-567. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2112651>
- [28] Mittendorf, E.A., Zhang, H., Barrios, C.H., Saji, S., Jung, K.H., Hegg, R., *et al.* (2020) 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. *The Lancet*, **396**, 1090-1100. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31953-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31953-x)
- [29] Loibl, S., Schneeweiss, A., Huober, J., Braun, M., Rey, J., Blohmer, J., *et al.* (2022) Neoadjuvant Durvalumab Improves Survival in Early Triple-Negative Breast Cancer Independent of Pathological Complete Response. *Annals of Oncology*, **33**, 1149-1158. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.1940>
- [30] Cunha, M.T., Gouveia, M.C., Neto, F.L., Testa, L., Hoff, P.M., de Azambuja, E., *et al.* (2023) Long-Term Outcomes of Neoadjuvant Immunotherapy plus Chemotherapy in Patients with Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: An Extracted Individual Patient Data and Trial-Level Meta-Analysis. *British Journal of Cancer*, **130**, 242-250. <https://doi.org/10.1038/s41416-023-02501-w>
- [31] Sharma, P., Stecklein, S.R., Yoder, R., Staley, J.M., Schwensen, K., O'Dea, A., *et al.* (2024) Clinical and Biomarker Findings of Neoadjuvant Pembrolizumab and Carboplatin plus Docetaxel in Triple-Negative Breast Cancer. *JAMA Oncology*, **10**, 227-235. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.5033>
- [32] Pusztai, L., Yau, C., Wolf, D.M., Han, H.S., Du, L., Wallace, A.M., *et al.* (2021) Durvalumab with Olaparib and Paclitaxel for High-Risk HER2-Negative Stage II/III Breast Cancer: Results from the Adaptively Randomized I-SPY2 Trial. *Cancer Cell*, **39**, 989-998.E5. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.05.009>
- [33] Vinayak, S., Tolaney, S.M., Schwartzberg, L., Mita, M., McCann, G., Tan, A.R., *et al.* (2019) Open-Label Clinical Trial of Niraparib Combined with Pembrolizumab for Treatment of Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *JAMA Oncology*, **5**, 1132-1140. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.1029>
- [34] Jain, P. (2023) Unlocking Therapeutic Potential of Poly(Adenosine Diphosphate Ribose) Polymerase (PARP) Inhibitors in Metastatic Breast Cancer with BRCA Gene Mutations: A Narrative Review. *Cureus*, **15**, e46405. <https://doi.org/10.7759/cureus.46405>
- [35] Exman, P., Barroso-Sousa, R. and Tolaney, S.M. (2019) Evidence to Date: Talazoparib in the Treatment of Breast Cancer. *OncoTargets and Therapy*, **12**, 5177-5187. <https://doi.org/10.2147/ott.s184971>
- [36] Robson, M.E., Tung, N., Conte, P., Im, S., Senkus, E., Xu, B., *et al.* (2019) 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. *Annals of Oncology*, **30**, 558-566. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz012>
- [37] Litton, J.K., Hurvitz, S.A., Mina, L.A., Rugo, H.S., Lee, K., Gonçalves, A., *et al.* (2020) Talazoparib versus Chemotherapy in Patients with Germline BRCA1/2-Mutated HER2-Negative Advanced Breast Cancer: Final Overall Survival Results from the EMBRACA Trial. *Annals of Oncology*, **31**, 1526-1535. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2098>
- [38] Miricescu, D., Totan, A., Stanescu-Spinu, I., Badoiu, S.C., Stefani, C. and Greabu, M. (2020) PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in Breast Cancer: From Molecular Landscape to Clinical Aspects. *International Journal of Molecular*

- Sciences*, **22**, Article 173. <https://doi.org/10.3390/ijms22010173>
- [39] Dong, C., Wu, J., Chen, Y., Nie, J. and Chen, C. (2021) Activation of PI3K/AKT/mTOR Pathway Causes Drug Resistance in Breast Cancer. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 628690. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.628690>
- [40] Alves, C.L. and Ditzel, H.J. (2023) Drugging the PI3K/AKT/mTOR Pathway in ER+ Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 4522. <https://doi.org/10.3390/ijms24054522>
- [41] Kalimutho, M., Parsons, K., Mittal, D., López, J.A., Srihari, S. and Khanna, K.K. (2015) Targeted Therapies for Triple-Negative Breast Cancer: Combating a Stubborn Disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, **36**, 822-846. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.08.009>
- [42] Oliveira, M., Saura, C., Nuciforo, P., Calvo, I., Andersen, J., Passos-Coelho, J.L., *et al.* (2019) Fairlane, a Double-Blind Placebo-Controlled Randomized Phase II Trial of Neoadjuvant Ipatasertib plus Paclitaxel for Early Triple-Negative Breast Cancer. *Annals of Oncology*, **30**, 1289-1297. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz177>
- [43] Niemeier, L.A., Dabbs, D.J., Beriwal, S., Striebel, J.M. and Bhargava, R. (2010) Androgen Receptor in Breast Cancer: Expression in Estrogen Receptor-Positive Tumors and in Estrogen Receptor-Negative Tumors with Apocrine Differentiation. *Modern Pathology*, **23**, 205-212. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2009.159>
- [44] Thike, A.A., Yong-Zheng Chong, L., Cheok, P.Y., Li, H.H., Wai-Cheong Yip, G., Huat Bay, B., *et al.* (2014) Loss of Androgen Receptor Expression Predicts Early Recurrence in Triple-Negative and Basal-Like Breast Cancer. *Modern Pathology*, **27**, 352-360. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.145>
- [45] Jiang, Y., Liu, Y., Xiao, Y., Hu, X., Jiang, L., Zuo, W., *et al.* (2020) Molecular Subtyping and Genomic Profiling Expand Precision Medicine in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: The Future Trial. *Cell Research*, **31**, 178-186. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0375-9>
- [46] Yang, C., Zhang, J., Zhang, Y., Ji, F., Chen, Y., Zhu, T., *et al.* (2022) Low-dose Apatinib Combined with Neoadjuvant Chemotherapy in the Treatment of Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer (LANCET): A Single-Center, Single-Arm, Phase II Trial. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **14**. <https://doi.org/10.1177/17588359221118053>
- [47] Spring, L.M., Tolaney, S.M., Fell, G., Bossuyt, V., Abelman, R.O., Wu, B., *et al.* (2024) Response-Guided Neoadjuvant Sacituzumab Govitecan for Localized Triple-Negative Breast Cancer: Results from the Neostar Trial. *Annals of Oncology*, **35**, 293-301. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.018>