

三阴性乳腺癌精准分层治疗进展

钟明亮¹, 张 剑^{2*}

¹内蒙古医科大学第一临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古医科大学附属医院放射治疗科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2026年3月23日; 录用日期: 2026年4月18日; 发布日期: 2026年4月27日

摘 要

三阴性乳腺癌(TNBC)是乳腺癌中预后最差、治疗手段最有限的亚型之一, 其治疗进展是学术界和临床关注的热点。该综述系统性地整合了近年来在免疫治疗、PARP抑制剂和ADC等领域的突破性研究成果, 为临床医生提供了关于TNBC精准治疗现状的全面、及时的图景。

关键词

三阴性乳腺癌, 精准治疗, 免疫治疗, PARP抑制剂, 抗体偶联药物, 放疗

Advances in Precision Stratified Therapy for Triple-Negative Breast Cancer

Mingliang Zhong¹, Jian Zhang^{2*}

¹The First Clinical Medical School, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Department of Radiation Oncology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: March 23, 2026; accepted: April 18, 2026; published: April 27, 2026

Abstract

Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) is one of the breast cancer subtypes with the poorest prognosis and the most limited treatment options, making therapeutic advancements a key focus of both academic research and clinical practice. This review systematically integrates breakthrough research findings in recent years across areas such as immunotherapy, PARP inhibitors, and Antibody-Drug Conjugates (ADCs), providing clinicians with a comprehensive and timely overview of the current

*通讯作者。

文章引用: 钟明亮, 张剑. 三阴性乳腺癌精准分层治疗进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 4762-4772.

DOI: 10.12677/acm.2026.1641748

landscape of precision therapy for TNBC.

Keywords

Triple-Negative Breast Cancer, Precision Therapy, Immunotherapy, PARP Inhibitor, Antibody-Drug Conjugate, Radiotherapy

Copyright © 2026 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

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)及人表皮生长因子受体2(Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, HER2)均不表达或未扩增的乳腺癌亚型,约占全部乳腺癌的10%~20%。与其他分子分型相比, TNBC 通常具有发病年龄偏轻、组织学分级较高、侵袭性更强、复发高峰更早,以及更易发生内脏和脑转移等临床特点,因此一直是乳腺癌领域中诊疗难度较高的重点亚型之一[1]。

长期以来,由于缺乏 ER、PR 和 HER2 等经典治疗靶点,化疗始终是 TNBC 系统治疗的基础方案。不过,若仅用“缺乏靶点”来概括 TNBC,显然难以完整解释其复杂的生物学行为和临床结局。越来越多的研究表明, TNBC 并不是单一的生物学实体,而是由一组分子特征差异显著的肿瘤所构成。不同患者在基因表达谱、DNA 损伤修复功能、免疫微环境状态以及药物敏感性等方面均存在明显不同,这也导致其治疗反应和远期预后呈现出较强的异质性[1] [2]。

近年来,随着免疫检查点抑制剂、PARP 抑制剂、抗体偶联药物(ADC)及相关生物标志物研究的快速发展, TNBC 的治疗格局正在被持续重塑。不同于过去主要依赖经验性化疗的模式,当前临床决策越来越强调“临床风险特征 + 生物标志物 + 治疗反应”三者结合的综合判断。以早期高危 TNBC 为例,围手术期帕博利珠单抗联合化疗已成为重要标准策略[3];对于伴有 gBRCA1/2 突变的高危 HER2 阴性早期乳腺癌患者,辅助奥拉帕利进一步确立了术后强化治疗的分子标志物导向路径[4];而在晚期 TNBC 中, PD-L1 状态[5]、gBRCA 状态[6]以及 ADC 适用人群识别[7] [8]也正逐步成为治疗决策的重要依据。

尽管 TNBC 精准治疗已取得明显进展,但整体上仍处于持续发展和不断完善的阶段。一方面,目前真正成熟且已广泛用于临床实践的分层标志物仍然较少;另一方面,肿瘤浸润淋巴细胞[9]、同源重组缺陷、循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) [10]以及转录组特征[11]等新型指标虽然展现出较好的应用前景,但目前仍缺乏统一的检测标准和足够高级别的循证医学证据。也就是说, TNBC 精准治疗下一步的关键,未必只是不断增加新药,更重要的可能是建立一套更加稳定、更加可操作的分层体系[12]。基于此,本文拟从精准分层治疗的视角出发,结合早期与晚期 TNBC 的不同临床场景,系统综述当前主要治疗进展、放疗相关探索以及未来发展方向。

2. 三阴性乳腺癌精准分层治疗的理论基础

2.1. TNBC 的异质性与分型基础

TNBC 本质上是依据免疫组织化学结果界定的临床病理学概念,但这种定义方式并不能完全反映其内在的生物学特征。现有研究表明, TNBC 内部在基因表达谱、信号通路激活状态、免疫微环境组成、代

谢特征以及治疗敏感性等多个层面均存在明显差异。换句话说, TNBC 更应被视为一组具有相似免疫表型、但生物学本质并不完全一致的肿瘤集合, 而不是一个高度同质化的单一疾病[1] [2]。

基于对 TNBC 异质性的不断认识, 围绕转录组学和分子病理特征, 研究者已提出多种分型体系。较具代表性的亚型包括基底样/增殖相关亚型、免疫相关亚型、间质相关亚型, 以及与雄激素受体(Androgen Receptor, AR)相关的 Luminal Androgen Receptor (LAR)亚型等[13]。不同亚型在肿瘤增殖活性、免疫细胞浸润水平、DNA 损伤修复缺陷状态及特定信号通路依赖性方面均存在差异, 这为个体化治疗策略的制定提供了重要的生物学基础[2]。

需要注意的是, 现有分型体系虽然加深了对 TNBC 异质性的理解, 但其临床转化仍面临不少现实障碍。不同研究在样本来源、分析平台及判定标准方面并不统一, 各分型系统之间也存在一定交叉和差异; 更关键的是, 多数分型尚未与现行标准治疗路径形成稳定且清晰的对应关系。因此, 在当前临床实践中, TNBC 的精准分层还难以完全依赖复杂的分子亚型, 更常见的做法仍是建立在“临床分期 + 关键生物标志物 + 治疗反应评估”的综合判断框架之上[9]。

2.2. 当前已进入临床实践的关键分层标志物

随着 TNBC 治疗模式的持续演进, 部分生物标志物已逐步从研究阶段进入临床实践, 并成为治疗决策的重要依据。目前, 应用价值较为明确、循证证据相对成熟的分层标志物主要包括 PD-L1 表达和 gBRCA1/2 突变。与此同时, 早期高危 TNBC 患者的临床病理高危特征, 以及晚期 ADC 适用人群的识别, 也在实际临床中构成了重要的分层基础[10]。

在晚期 TNBC 中, PD-L1 是当前最具临床可操作性的免疫治疗相关标志物之一。已有研究表明, 免疫检查点抑制剂联合化疗所带来的临床获益主要集中在 PD-L1 阳性患者中, 因此, PD-L1 检测已成为晚期 TNBC 一线免疫治疗路径选择的重要前提[14]。虽然不同检测平台、抗体克隆及评分体系之间仍存在一定差异, 但其在临床分层中的实际价值已获得较广泛认可。

与 PD-L1 不同, gBRCA1/2 突变所反映的是 DNA 损伤修复异常这一维度上的精准分层。由于 BRCA1/2 基因参与同源重组修复, 其胚系致病性突变可使肿瘤细胞对 PARP 抑制剂表现出更高敏感性。无论是在高危 HER2 阴性早期乳腺癌的辅助治疗阶段, 还是在 HER2 阴性晚期乳腺癌的治疗中, gBRCA 突变均可用于识别更可能从 PARP 抑制剂中获益的患者群体[8] [11]。

ADC 的出现进一步拓展了 TNBC 患者分层的思路。与传统“单一靶点治疗”的模式不同, ADC 在临床应用中通常更强调靶点基础、既往治疗线次、疾病负荷及预期获益等多因素的综合判断。这一变化提示, TNBC 精准分层的逻辑正在由单一分子指标驱动, 向临床特征与生物学信息并重的联合分层模式转变[15]。

2.3. 潜在新型标志物及其研究现状

虽然 PD-L1 和 gBRCA 已在一定程度上推动 TNBC 精准化治疗的进程, 但现有的分层体系仍不足以解释不同患者间的疗效差异。在这一背景下, 越来越多的研究开始关注肿瘤浸润淋巴细胞(Tumor Infiltrating Lymphocytes, TILs)、同源重组缺陷(Homologous Recombination Deficiency, HRD)、ctDNA、残余病灶评估以及转录组特征等新型标志物, 并希望从中筛选出同时具备疗效预测和动态监测价值的工具[12]。

TILs 是 TNBC 研究中最受关注的免疫相关指标之一。一般而言, 较高水平的 TILs 与更好的预后及更高的新辅助治疗病理完全缓解率相关, 因此其在预测免疫治疗和新辅助治疗获益方面具有潜在应用价值。一个比较直观的现象是, TILs 水平越高的患者, 往往越能体现出 TNBC “免疫活跃型”的生物学特征。不过, 受限于病理判读一致性不足、阈值设定不统一以及不同治疗场景适用性尚不明确等问题, TILs

目前仍未成为常规临床决策中的独立依据[16]。

HRD 及“BRCAness”概念的提出,旨在将 PARP 抑制剂或铂类药物的潜在获益人群,从 gBRCA 突变患者进一步扩展到更广泛的 DNA 损伤修复缺陷肿瘤。然而,HRD 检测方法、评分体系及临床阈值至今尚未统一,其在 TNBC 中的独立预测价值仍有待更高级别研究进一步验证和明确[17]。此外,ctDNA 可在治疗前、治疗中及治疗后多个时间点进行动态监测,有望用于提示微小残留病灶、早期复发风险及治疗反应变化,尤其在新辅助治疗后仍存在残余高风险的患者中,展现出值得持续关注的应用前景[18]。

3. 早期三阴性乳腺癌的精准分层治疗进展

早期 TNBC 具有复发风险高、侵袭性强的特点,尤其是II~III期患者,往往在确诊后较短时间内即可能发生远处转移,因此,围手术期治疗策略的优化对于改善长期预后尤为关键。长期以来,以蒽环类和紫杉类为基础的新辅助或辅助化疗一直是早期 TNBC 治疗的核心手段。然而,随着免疫治疗、PARP 抑制剂以及动态风险评估策略的发展,早期 TNBC 的管理模式正由过去相对统一的强化治疗,逐步转向基于高危特征、生物标志物和治疗反应的分层决策。

3.1. 新辅助化疗仍是早期 TNBC 治疗基石

对于II~III期早期 TNBC 患者而言,新辅助治疗已成为重要的标准治疗模式。与先行手术再接受辅助治疗相比,新辅助治疗不仅有助于缩小肿瘤体积、提高手术切除率和保乳率,还能够通过术后病理学疗效评估,为后续治疗方案的制定提供更直接的依据。其中,病理完全缓解(pathological Complete Response, pCR)被广泛认为是评价新辅助治疗效果的重要终点,达到 pCR 的患者通常具有更好的预后[19]。

目前,蒽环类联合紫杉类方案仍然构成早期 TNBC 新辅助治疗的基本框架。对于临床高危患者,特别是肿瘤负荷较大或淋巴结阳性的病例,加入铂类药物可进一步提高 pCR 率,因此在临床实践中应用较为广泛。不过,这里需要把握好尺度:虽然铂类能够增强初始治疗反应,但其对长期生存结局的改善在不同研究中的结果并不完全一致,同时其毒性负担也不容忽视[20]。因此,早期 TNBC 中的化疗强化更应建立在个体化风险评估的基础之上,而不宜简单理解为治疗方案的机械叠加。

3.2. 围手术期免疫治疗的进展及人群选择

围手术期免疫治疗无疑是近年来早期 TNBC 治疗领域最具代表性的进展之一。由于 TNBC 具有相对较高的免疫原性,且其肿瘤微环境中常可观察到一定程度的免疫细胞浸润,因此被认为是乳腺癌中更可能从免疫治疗中获益的亚型之一。在这一基础上,免疫检查点抑制剂联合新辅助化疗的研究,正逐步改写高危早期 TNBC 的标准治疗格局。

KEYNOTE-522 研究确立了帕博利珠单抗在早期高危 TNBC 围手术期治疗中的核心地位。研究结果显示,在II~III期早期 TNBC 患者中,新辅助阶段采用帕博利珠单抗联合含铂化疗,并在术后继续给予辅助治疗,能够显著提高 pCR 率并改善事件无病生存[3]。更重要的是,后续公布的总生存结果进一步支持了该策略的长期获益,从而使其标准治疗地位得到进一步巩固[21]。

需要强调的是,早期 TNBC 围手术期免疫治疗的分层逻辑与晚期 TNBC 并不完全一致。晚期 TNBC 中的免疫治疗通常较为依赖 PD-L1 状态进行筛选,而在早期 TNBC 中,围手术期帕博利珠单抗的应用并不以 PD-L1 阳性作为前提,其治疗决策更多建立在临床分期及高危特征的综合判断之上。也就是说,早期 TNBC 的精准分层并不完全遵循“某一分子标志物阳性即可给予特定治疗”的线性模式,而是更强调由高危临床病理特征驱动的强化治疗选择。从这个角度看,早期 TNBC 的精准治疗本质上更接近综合风险管理,而不只是狭义意义上的分子分型指导用药。

3.3. gBRCA 突变人群的 PARP 抑制剂治疗

BRCA1/2 基因在同源重组修复过程中发挥关键作用, gBRCA1/2 致病性突变可导致 DNA 损伤修复功能障碍, 从而使肿瘤细胞对 PARP 抑制剂产生合成致死效应。在 TNBC 患者中, 尤其是年轻患者及具有遗传倾向的人群中, gBRCA 突变的比例相对较高, 因此, 围绕 BRCA 异常开展的精准治疗在早期 TNBC 中具有尤为重要的临床意义。

OlympiA 研究显示, 对于已经完成局部治疗及标准新辅助或辅助化疗、且携带 gBRCA1/2 致病性或疑似致病性变异的高危 HER2 阴性早期乳腺癌患者, 辅助奥拉帕利能够显著改善侵袭性无病生存、远处无病生存及总生存。长期随访结果进一步表明, 这一生存获益具有较好的持续性[22], 从而进一步增强了该治疗策略在临床实践中的可靠性和推广价值。

从精准分层的角度来看, 针对 gBRCA 突变人群应用 PARP 抑制剂, 是早期 TNBC 中最典型的“分子标志物驱动型精准治疗”模式。与围手术期免疫治疗更多依赖临床高危特征进行分层不同, 辅助奥拉帕利的应用建立在明确的遗传学异常基础之上, 更能体现真正意义上的靶向人群识别。

3.4. 残余病灶与术后动态风险分层

新辅助治疗后存在的残余病灶, 常提示患者有更高的复发风险。与达到 pCR 的患者相比, 未达到 pCR 者的预后往往较差, 因此, 围绕新辅助治疗后的病理反应开展进一步再分层, 已成为早期 TNBC 精准治疗的重要方向。也就是说, 早期 TNBC 的风险评估不应仅停留在治疗前的初始分层, 而应进一步延伸至治疗反应后的动态再判断。

因此, 术后强化治疗逐渐成为早期 TNBC 管理的重要组成部分。对于新辅助治疗后仍存在残余浸润性病灶的患者, 卡培他滨可作为术后强化治疗选择之一[23]。同时, 残余癌负荷(Residual Cancer Burden, RCB) [24]和 ctDNA [10] [18]等指标也受到越来越多关注, 因为这些指标或许可以更精准评估治疗后的残留风险。并且这类指标所反映的并不只是静态分子特征, 而是肿瘤对治疗的真实反应过程, 这可能正是未来精准分层更具临床价值的发展方向。

4. 晚期/转移性三阴性乳腺癌的精准分层治疗进展

晚期或转移性 TNBC 整体预后较差, 疾病进展通常较快, 内脏转移发生率较高, 而且过去很长一段时间内主要依赖化疗控制病情, 因此总体治疗获益相对有限。与早期 TNBC 更强调围手术期强化治疗及治疗后动态再分层不同, 晚期 TNBC 的精准治疗路径更加突出“基于明确生物标志物进行治疗选择”的思路。目前, PD-L1 状态、gBRCA1/2 突变以及 ADC 相关适用人群识别, 已逐步成为晚期 TNBC 治疗决策中最具临床实践价值的几个核心分层维度。

4.1. PD-L1 分层与免疫治疗

PD-L1 表达是目前晚期 TNBC 中最成熟的免疫治疗相关分层标志物之一。早期研究提示, 免疫检查点抑制剂单药在未经筛选的转移性 TNBC 患者中疗效较为有限; 而当其与化疗联合应用时, 临床获益则主要集中在 PD-L1 阳性人群中。因此, 在当前临床实践中, PD-L1 检测已经成为晚期 TNBC 一线治疗路径选择的重要前提条件。

KEYNOTE-355 研究确立了帕博利珠单抗联合化疗在 PD-L1 阳性晚期 TNBC 中的重要地位。研究结果表明, 在既往未经系统治疗的局部复发不可切除或转移性 TNBC 患者中, 对于 PD-L1 CPS ≥ 10 的人群, 帕博利珠单抗联合化疗较单纯化疗可显著改善无进展生存和总生存。由此可见, PD-L1 并不仅仅是

一个生物学层面的标记, 更是能够直接影响治疗路径选择的临床分层工具。

不过, PD-L1 分层也存在一定局限。首先, 不同检测平台、抗体克隆及评分系统之间存在差异, 这可能影响检测结果之间的可比性; 其次, PD-L1 表达本身具有空间和时间上的异质性, 单次检测结果未必能够完整反映肿瘤整体的免疫状态[25]; 再次, 即使在 PD-L1 阳性患者中, 治疗获益的幅度也并不完全一致。由此可见, 单一 PD-L1 指标仍不足以全面预测免疫治疗敏感性, 未来仍需将其与 TILs、免疫相关转录组特征以及 ctDNA 等复合指标进一步整合。

4.2. gBRCA 分层与 PARP 抑制剂

gBRCA1/2 突变是晚期 TNBC 中另一项具有较高临床可操作性的精准分层标志物。BRCA1/2 参与 DNA 双链断裂的同源重组修复过程, 其胚系致病性突变会导致肿瘤细胞 DNA 修复能力下降, 从而提高其对 PARP 抑制剂的敏感性。因此, BRCA 检测已不只是遗传咨询或家系风险评估的问题, 而是会直接影响晚期 TNBC 治疗路径的设计。

现有临床证据表明, 奥拉帕利和他拉唑帕利在 gBRCA 突变 HER2 阴性晚期乳腺癌中具有明确的治疗价值[26]。对于这部分患者, PARP 抑制剂可作为重要治疗选择之一, 体现了晚期 TNBC 由“经验性化疗主导”向“分子异常驱动治疗”转变的典型特征。从临床逻辑来看, PD-L1 分层主要对应免疫治疗, 而 gBRCA 分层则主要对应 DNA 损伤修复异常导向的靶向治疗, 两者共同构成了当前晚期 TNBC 精准治疗最成熟的两条核心路径。

仍需进一步讨论的是, 除 gBRCA 突变之外, 更广义的同源重组缺陷是否能够进一步扩大 PARP 抑制剂的适用范围, 目前尚无统一结论。尽管“BRCAness”概念提示, 部分无 BRCA 突变患者也可能存在类似的生物学脆弱性, 但由于 HRD 检测方法、评分标准及预测效能尚未统一, 现阶段仍不足以在晚期 TNBC 中普遍替代 gBRCA 作为治疗决策依据。也就是说, 在当前临床实践中, gBRCA 仍然是 PARP 抑制剂分层最可靠、最成熟的依据。

4.3. ADC 治疗进展及其人群拓展

ADC 是近年来晚期 TNBC 治疗领域最受关注的进展之一。与传统化疗相比, ADC 通过单克隆抗体将细胞毒性载荷定向递送至相对特异的肿瘤相关靶点, 在增强抗肿瘤活性的同时提高了药物递送效率, 推动晚期 TNBC 治疗从“广泛依赖化疗”的阶段逐步迈向“靶向递药”的新阶段。

ASCENT 研究确立了 sacituzumab govitecan 在既往经治转移性 TNBC 中的重要地位[7]。与研究者选择的单药化疗相比, 该药能够显著改善无进展生存和总生存, 后续结果也进一步巩固了其在后线治疗中的应用价值。可以说, ADC 的出现使晚期 TNBC 的治疗不再局限于传统化疗药物的轮替, 而开始形成更具方向性的序贯治疗策略。

更值得关注的是, ADC 正在由既往后线治疗逐步向前移动。ASCENT-03 研究提示, 在不适合接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的晚期 TNBC 患者中, 与化疗相比, sacituzumab govitecan 可显著延长无进展生存期, 这提示 ADC 有望成为新的重要治疗选择[27]。这一变化说明, 晚期 TNBC 的治疗序列正在被重新定义, 未来不同药物“何时介入”这个问题, 可能比单纯讨论“药物是否有效”更值得重视。

从精准分层的角度来看, ADC 与传统小分子靶向治疗并不完全相同。其临床应用并不总是严格依赖“单一高表达靶点阳性即可用药”的伴随诊断逻辑, 而更多体现为“靶点基础、既往治疗线次、疾病负荷及预期获益”共同参与的复合分层模式。也正因如此, ADC 进一步拓展了 TNBC 精准治疗的内涵, 使精准分层不再局限于单基因异常, 而逐步走向更加复杂的临床—生物学联合决策。

4.4. 新型标志物与新兴靶向策略

在 PD-L1、gBRCA 和 ADC 已构成晚期 TNBC 精准治疗主要框架的基础上, 近年来也不断有新的生物标志物和治疗思路被提出, 目的在于进一步优化患者分层, 并尽可能延缓耐药的出现。目前较受关注的研究方向主要包括 TILs [9][16]、ctDNA 动态监测[10]、HRD、AR 相关的 LAR 亚型[13]、PI3K/AKT 通路异常[28]以及与免疫微环境相关的转录组特征等。

从现有研究来看, TILs 及部分免疫相关基因特征有望进一步提高对免疫治疗获益人群的识别能力; ctDNA 则在疗效动态评估、耐药预警和后续治疗分层方面显示出一定潜力。与此同时, AR 阳性或 LAR 亚型、PI3K/AKT 通路异常等特征也提示, 某些特定 TNBC 亚群可能更适合接受针对性更强的靶向干预。除此之外, ADC 联合免疫治疗、双特异性抗体以及其他新型联合方案, 也仍处于持续探索和优化过程中。

但对于上述这些前沿方向, 现阶段仍需保持谨慎态度。原因在于, 其中大多数尚不足以形成能够广泛改写临床实践的高等级证据, 其面临的问题主要包括检测标准尚未统一、最佳适用场景仍不明确、缺乏充分的前瞻性验证, 以及治疗获益的边界尚不清楚。

5. 放疗相关精准治疗探索

尽管 TNBC 系统治疗近年来取得了显著进展, 但局部区域治疗仍然是综合管理中不可替代的重要组成部分。尤其对于局部晚期、淋巴结阳性以及新辅助治疗后仍存在残余病灶的患者, 放疗在降低局部区域复发风险和改善局部控制方面具有重要价值。随着围手术期免疫治疗、PARP 抑制剂和 ADC 等系统治疗策略不断更新, TNBC 放疗相关决策也面临新的精准化要求, 即如何在不同风险人群中更合理地界定放疗适应证、照射范围、治疗强度以及与系统治疗的协同方式。

5.1. TNBC 局部治疗强化的必要性

TNBC 具有侵袭性强、早期复发率高以及远处转移倾向明显等特点, 而局部区域复发通常提示更差的预后, 因此强化局部控制具有明确的现实意义。对于接受保乳手术的 TNBC 患者, 术后放疗是标准局部治疗的重要组成部分; 而对于接受全乳切除术的高危患者, 如肿瘤较大、淋巴结阳性或伴有其他不良病理因素者, 术后胸壁及区域淋巴引流区放疗同样具有重要价值。

从精准分层的角度来看, TNBC 放疗决策已不宜仅依据传统病理分期进行“一刀切”式处理。达到 pCR 的患者局部复发风险相对较低; 而存在明显残余病灶、RCB 较高或伴有淋巴结残留阳性的患者, 则提示局部区域失败风险更高, 也更可能从放疗强化中获益[29]。由此可以看出, TNBC 局部治疗的精准化趋势, 与系统治疗中的动态分层逻辑实际上是彼此呼应的。

5.2. 放疗与免疫、系统治疗协同的研究进展

放疗不仅是局部控制的重要手段, 还可能通过诱导免疫原性细胞死亡、促进肿瘤抗原释放以及调节肿瘤微环境等机制, 增强全身抗肿瘤免疫反应。因此, 在 TNBC 这一相对免疫原性较高的乳腺癌亚型中, 放疗联合免疫治疗被认为具有较强的理论协同基础。基于此机制, 部分早期临床试验已开始探索放疗联合免疫治疗在转移性 TNBC 中的价值[30]。例如, TONIC 研究提示, 在转移性 TNBC 患者中, 放疗联合免疫治疗可提高部分患者的客观缓解率, 但获益并不一致, 可能与放疗剂量、分割方式及照射病灶的选择有关。此外, 针对早期 TNBC, NRG-BR007 等进行的随机对照研究, 试图明确在新辅助免疫化疗背景下, 能否通过优化放疗范围实现降级治疗。然而, 真正足以直接改变标准临床路径的高等级前瞻性证据仍然有限[31]。

目前, 放疗联合免疫治疗在 TNBC 中仍存在多个核心争议: 其一, 最佳照射时机尚不明确——同步

放疗联合免疫治疗虽可能增强协同效应,但也会增加毒性风险(如肺炎、心肌炎等);序贯治疗虽安全性更佳,但免疫微环境重塑的“窗口期”可能被错过。其二,最优分割方案尚无定论——常规分割与立体定向体部放疗(SBRT)对免疫微环境的调控作用存在差异,SBRT可能更有效地诱导免疫原性细胞死亡,但其在淋巴结引流区等大范围照射中的应用价值仍有待探索。其三,照射范围界定在新型全身治疗背景下亟需重新审视——传统放疗靶区设计主要基于解剖学高危因素,但围手术期免疫治疗达到pCR的患者,其局部复发风险已显著降低,是否可适当缩小照射范围,目前尚缺乏前瞻性数据支持。

除免疫治疗外,放疗与其他系统治疗之间的协同效应同样值得进一步关注。例如,在DNA损伤修复缺陷背景下,放疗与PARP抑制剂之间可能具有一定的增敏作用[32];但临床上,这一联合策略仍需谨慎评估其正常组织毒性,特别是在同步应用时可能增加的骨髓抑制及胃肠道反应。而随着ADC治疗不断前移,放疗与ADC联合应用的安全性及潜在协同价值也逐渐受到重视。不过,这些策略目前大多仍处于探索阶段,距离形成稳定、成熟的临床规范仍有赖于更多高质量证据的支持。

5.3. 放疗敏感性相关标志物探索

放疗精准化不仅体现在照射范围和治疗时机的优化上,还体现在对放疗敏感人群的识别上。当前,TNBC放疗相关标志物的研究主要集中在DNA损伤修复异常、免疫微环境特征、ctDNA动态变化以及多基因表达谱等方向。从理论上分析,存在BRCA相关或其他DNA损伤修复缺陷的肿瘤,可能对放疗更为敏感;而免疫微环境较为活跃的患者,也可能更适合接受放疗联合免疫治疗。

但需要强调的是,上述放疗相关标志物大多尚未达到常规临床应用的水平。其主要限制在于检测方法尚未统一、研究样本量普遍较小、缺乏充分的前瞻性验证,而且这些标志物与具体放疗决策之间的对应关系仍不够清楚。因此,现阶段TNBC放疗个体化实践仍主要依赖临床病理特征及治疗反应进行综合判断,而真正基于分子标志物或液体活检结果来指导放疗强度调整,仍属于未来值得重点推进的方向[33]。

6. 当前问题与未来方向

尽管近年来TNBC精准分层治疗进展较快,但从整体来看,这一领域仍处于不断发展和完善之中。无论是在早期还是晚期TNBC中,真正经过充分验证并已常规用于临床决策的标志物仍然相对有限;而许多具有潜在应用价值的新型指标,目前仍主要停留在转化研究或早期临床研究阶段。因此,如何在现有证据基础上进一步细化分层策略、提升治疗获益的预测能力,并推动系统治疗与局部治疗之间的协同优化,仍是未来研究需要重点解决的问题。

首先,TNBC本身具有高度异质性的特点,而当前成熟可用的临床分层标志物仍然不足。相当一部分患者在现有分层体系下,仍只能接受相对经验化的治疗方案。尤其是在免疫治疗获益预测、PARP抑制剂适用人群拓展以及ADC前移后的最优治疗排序等方面,临床上仍缺乏足够精细、可操作的指导工具。即目前TNBC精准治疗更多体现为一种“初步分层”,距离真正实现“全人群精细化分层”仍有明显距离[2]。

其次,生物标志物检测标准仍有待进一步统一。且各指标向临床转化均面临特定障碍。以TILs为例,尽管其在多项研究中被证实与TNBC预后及免疫治疗获益相关,但病理判读一致性不足、阈值设定不统一以及不同治疗场景适用性尚不明确等问题,使其长期难以独立指导临床决策。要实现TILs的临床转化,需建立国际统一的人工智能辅助判读系统,并通过前瞻性研究明确其作为伴随诊断的具体阈值。ctDNA在动态监测微小残留病灶方面显示出良好前景,但其检测成本、检测平台标准化、最佳检测时间点及阴性预测值的可靠性等问题,限制了其在常规临床中的推广应用,而ADC也正在不断前移并重塑序贯治疗路径。由此可见,未来研究不仅要回答“某种药物是否有效”,更要回答“何时应用、用于哪些患者,

以及如何与其他策略实现最合理衔接”。

与此同时, 随着免疫治疗、PARP 抑制剂和 ADC 相继进入 TNBC 治疗体系, 不同药物如何排序、如何联合以及何时前移, 已经成为更加现实也更加复杂的问题。在早期 TNBC 中, 围手术期免疫治疗已成为高危患者的重要标准方案, 而 gBRCA 突变患者又可能适合术后接受奥拉帕利治疗[6], 在晚期 TNBC 中, PD-L1 阳性患者可考虑免疫联合化疗, gBRCA 突变患者可考虑 PARP 抑制剂而 ADC 也正在不断前移并重塑序贯治疗路径[18]。都是值得持续深入研究的问题。而这些问题的答案, 可能会决定 TNBC 是否能够真正从“药物精准”迈向“全程精准管理”。

最后, TNBC 精准治疗的发展方向应当由“静态分层”逐步转向“动态分层”, 并从系统治疗药物的精准选择, 进一步延伸至局部治疗策略、毒性管理、长期随访以及复发监测的个体化管理。尤其对于放射肿瘤学领域而言, 能否依据围手术期治疗反应优化放疗范围和治疗强度, 能否借助 ctDNA 等液体活检工具辅助局部治疗决策[18]都是值得持续深入研究的问题。此外, 新辅助治疗后未达到 pCR 的患者, 除接受卡培他滨强化治疗外, 是否可通过 RCB 分级联合 ctDNA 状态进一步区分哪些患者真正需要更积极的辅助治疗(如 ADC 或 PARP 抑制剂), 也是未来研究的重要方向。

7. 总结

TNBC 是一类高度异质、侵袭性强且长期缺乏经典治疗靶点的乳腺癌亚型。近年来, 随着围手术期免疫治疗、PARP 抑制剂、ADC 以及新型生物标志物研究的持续推进, TNBC 治疗正逐步摆脱单纯依赖化疗的传统格局, 进入以生物标志物和风险特征为基础的精准分层治疗时代。对于早期 TNBC 而言, 精准治疗更强调“高危临床特征 + 分子标志物 + 治疗反应”的综合分层; 而在晚期 TNBC 中, 则已初步形成以 PD-L1、gBRCA 及 ADC 为核心的治疗路径。

不过, 现阶段 TNBC 精准治疗仍面临分层体系尚不完善、检测标准不统一以及联合与序贯策略仍未充分优化等现实挑战。未来仍需依托高质量前瞻性研究, 推动新型标志物的标准化验证, 并促进系统治疗与局部治疗的深度整合。总体来看, 真正具有决定意义的下一步, 并不只是简单增加治疗手段, 而是建立更加可靠的动态分层框架, 从而推动 TNBC 由“有限精准”进一步走向“全程动态精准管理”。

参考文献

- [1] Bianchini, G., Balko, J.M., Mayer, I.A., Sanders, M.E. and Gianni, L. (2016) Triple-Negative Breast Cancer: Challenges and Opportunities of a Heterogeneous Disease. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **13**, 674-690. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.66>
- [2] Jiang, Y., Ma, D., Suo, C., Shi, J., Xue, M., Hu, X., et al. (2019) Genomic and Transcriptomic Landscape of Triple-Negative Breast Cancers: Subtypes and Treatment Strategies. *Cancer Cell*, **35**, 428-440.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.02.001>
- [3] Schmid, P., Cortes, J., Puzstai, L., McArthur, H., Kümmel, S., Bergh, J., et al. (2020) Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **382**, 810-821. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1910549>
- [4] Tutt, A.N.J., Garber, J.E., Kaufman, B., Viale, G., Fumagalli, D., Rastogi, P., et al. (2021) Adjuvant Olaparib for Patients with Brca1 - or Brca2 -Mutated Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **384**, 2394-2405. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2105215>
- [5] Cortes, J., Cescon, D.W., Rugo, H.S., Nowecki, Z., Im, S., Yusof, M.M., et al. (2020) 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. *The Lancet*, **396**, 1817-1828. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32531-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32531-9)
- [6] Robson, M., Im, S., Senkus, E., Xu, B., Domchek, S.M., Masuda, N., et al. (2017) Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *New England Journal of Medicine*, **377**, 523-533. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1706450>
- [7] Bardia, A., Hurvitz, S.A., Tolaney, S.M., Loirat, D., Punie, K., Oliveira, M., et al. (2021) Sacituzumab Govitecan in

- Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **384**, 1529-1541. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2028485>
- [8] Modi, S., Jacot, W., Yamashita, T., Sohn, J., Vidal, M., Tokunaga, E., *et al.* (2022) Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **387**, 9-20. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2203690>
- [9] Salgado, R., Denkert, C., Demaria, S., Sirtaine, N., Klauschen, F., Pruneri, G., *et al.* (2015) The Evaluation of Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) in Breast Cancer: Recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Annals of Oncology*, **26**, 259-271. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu450>
- [10] Radovich, M., Jiang, G., Hancock, B.A., Chitambar, C., Nanda, R., Falkson, C., *et al.* (2020) Association of Circulating Tumor DNA and Circulating Tumor Cells after Neoadjuvant Chemotherapy with Disease Recurrence in Patients with Triple-Negative Breast Cancer: Preplanned Secondary Analysis of the BRE12-158 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, **6**, 1410-1415. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.2295>
- [11] 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>
- [12] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南 2023 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- [13] 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>
- [14] Cortes, J., Rugo, H.S., Cescon, D.W., *et al.* (2022) Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Final Overall Survival Analysis of Keynote-355. *The Lancet*, **400**, 1817-1828.
- [15] Schmid, P., Adams, S., Rugo, H.S., Schneeweiss, A., Barrios, C.H., Iwata, H., *et al.* (2018) Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **379**, 2108-2121. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1809615>
- [16] Loi, S., Drubay, D., Adams, S., Pruneri, G., Francis, P.A., Lacroix-Triki, M., *et al.* (2019) Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Prognosis: A Pooled Individual Patient Analysis of Early-Stage Triple-Negative Breast Cancers. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 559-569. <https://doi.org/10.1200/jco.18.01010>
- [17] Lord, C.J. and Ashworth, A. (2016) BRCAness Revisited. *Nature Reviews Cancer*, **16**, 110-120. <https://doi.org/10.1038/nrc.2015.21>
- [18] Garcia-Murillas, I., Chopra, N., Comino-Méndez, I., Beaney, M., Tovey, H., Cutts, R.J., *et al.* (2019) Assessment of Molecular Relapse Detection in Early-Stage Breast Cancer. *JAMA Oncology*, **5**, 1473-1478. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.1838>
- [19] Cortazar, P., Zhang, L., Untch, M., Mehta, K., Costantino, J.P., Wolmark, N., *et al.* (2014) Pathological Complete Response and Long-Term Clinical Benefit in Breast Cancer: The CTNeoBC Pooled Analysis. *The Lancet*, **384**, 164-172. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62422-8)
- [20] 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.
- [21] Schmid, P., Cortes, J., Dent, R., McArthur, H., Pusztai, L., Kümmel, S., *et al.* (2024) Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, **391**, 1981-1991. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2409932>
- [22] Geyer, C.E., Garber, J.E., Gelber, R.D., Yothers, G., Taboada, M., Ross, L., *et al.* (2022) Overall Survival in the Olympia Phase III Trial of Adjuvant Olaparib in Patients with Germline Pathogenic Variants in BRCA1/2 and High-Risk, Early Breast Cancer. *Annals of Oncology*, **33**, 1250-1268. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.09.159>
- [23] Masuda, N., Lee, S., Ohtani, S., Im, Y., Lee, E., Yokota, I., *et al.* (2017) Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *New England Journal of Medicine*, **376**, 2147-2159. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1612645>
- [24] Symmans, W.F., Peintinger, F., Hatzis, C., Rajan, R., Kuerer, H., Valero, V., *et al.* (2007) Measurement of Residual Breast Cancer Burden to Predict Survival after Neoadjuvant Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, **25**, 4414-4422. <https://doi.org/10.1200/jco.2007.10.6823>
- [25] Wang, Y., Wang, H., Yao, H., Li, C., Fang, J. and Xu, J. (2018) Regulation of PD-L1: Emerging Routes for Targeting Tumor Immune Evasion. *Frontiers in Pharmacology*, **9**, Article ID: 536. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00536>

-
- [26] Litton, J.K., Rugo, H.S., Ettl, J., Hurvitz, S.A., Gonçalves, A., Lee, K., *et al.* (2018) Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *New England Journal of Medicine*, **379**, 753-763. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1802905>
- [27] Tolaney, S.M., Bardia, A., Marmé, F., *et al.* (2024) Sacituzumab Govitecan versus Treatment of Physician's Choice in Patients with Previously Untreated, Locally Advanced Inoperable or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: Primary Results from the Phase III ASCENT-03 Study. *Annals of Oncology*, **35**, S1150-S1151.
- [28] Schmid, P., Abraham, J., Chan, S., Wheatley, D., Brunt, A.M., Nemsadze, G., *et al.* (2020) Capivasertib Plus Paclitaxel versus Placebo Plus Paclitaxel as First-Line Therapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: The PAKT Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 423-433. <https://doi.org/10.1200/jco.19.00368>
- [29] Mamounas, E.P., Anderson, S.J., Dignam, J.J., Bear, H.D., Julian, T.B., Geyer, C.E., *et al.* (2012) Predictors of Locoregional Recurrence after Neoadjuvant Chemotherapy: Results from Combined Analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. *Journal of Clinical Oncology*, **30**, 3960-3966. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.40.8369>
- [30] Voorwerk, L., Slagter, M., Horlings, H.M., Sikorska, K., van de Vijver, K.K., de Maaker, M., *et al.* (2019) Immune Induction Strategies in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer to Enhance the Sensitivity to PD-1 Blockade: The TONIC Trial. *Nature Medicine*, **25**, 920-928. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0432-4>
- [31] Demaria, S., Romano, E., Brackstone, M. and Formenti, S.C. (2019) Immune Induction Strategies to Enhance Responses to PD-1 Blockade: Lessons from the TONIC Trial. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **7**, Article No. 318. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0783-x>
- [32] Loap, P., Laki, F., Loria, T., *et al.* (2021) Concurrent PARP Inhibitors and Radiotherapy in Breast Cancer: From Biology to Clinical Translation. *Cancer Treatment Reviews*, **99**, Article 102246.
- [33] White, J.R. and Bellon, J.R. (2020) Precision Radiation Therapy for Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 2309-2317.