

三阴性乳腺癌的治疗研究进展

赵文康¹, 张 剑^{2*}

¹内蒙古医科大学研究生院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古医科大学附属医院放疗科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年4月9日; 录用日期: 2024年5月4日; 发布日期: 2024年5月11日

摘 要

世界卫生组织国际癌症研究机构的数据显示, 乳腺癌现已成为全球发病率最高的恶性肿瘤。三阴性乳腺癌是一种ER、PR和Her-2均未表达的乳腺癌, 占乳腺癌病例的10%~20%, 具有发病年龄早、侵袭度高及早期易复发等特征, 分析病因尚未明确, 可能与遗传、作息及饮食等因素有关。相较于其他亚型, 三阴性乳腺癌的治疗面临更大的挑战, 因为常规的激素治疗和靶向治疗并不适用。本综述将探讨三阴性乳腺癌目前的治疗方式, 涵盖手术、放疗、化疗、免疫疗法以及新兴的靶向治疗、中药治疗。

关键词

三阴性乳腺癌, 放射治疗, 化疗, 免疫治疗, 靶向治疗, 中药

Research Progress in the Treatment of Triple Negative Breast Cancer

Wenkang Zhao¹, Jian Zhang^{2*}

¹Graduate School, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Department of Radiotherapy, Inner Mongolia Medical University Hospital, Hohhot Inner Mongolia

Received: Apr. 9th, 2024; accepted: May 4th, 2024; published: May 11th, 2024

Abstract

The International Agency for Research on Cancer says that breast cancer is now the world's leading cancer. TNBC is a subtype of breast cancer, which does not express ER, PR and HER-2, accounting for 10%~20% of breast cancer cases, identified characteristics of this disease include early age of onset, highly invasive nature and easy recurrence in the early stages. The cause of the disease

*通讯作者。

文章引用: 赵文康, 张剑. 三阴性乳腺癌的治疗研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 361-368.

DOI: 10.12677/acm.2024.1451435

has not been clearly analysed, and it may be related to factors such as heredity, work and rest, and diet. Compared with other subtypes, the treatment of triple-negative breast cancer is more challenging, as conventional hormonal and targeted therapies are not applicable. This review will explore the current treatment modalities for triple-negative breast cancer, covering surgery, radiotherapy, chemotherapy, immunotherapy, as well as emerging targeted therapies, traditional Chinese medicine.

Keywords

Triple-Negative Breast Cancer, Radiotherapy, Chemotherapy, Immunotherapy, Targeted Therapy, Chinese Medicine

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

三阴性乳腺癌(TNBC)是一种 ER、PR 和 Her-2 均未表达的乳腺癌, 主要见于 40 岁以下的绝经女性, 占乳腺癌病例的 10%~20%。其以短暂的生存期和较高的侵袭性而备受关注, 确诊后五年死亡率达到 40%, 并且约 46% 会发生远处转移, 这些转移多发生在确诊后的前三年, 经常累及脑及内脏器官, 且转移后的中位生存时间缩短至仅有 13.3 个月, 术后复发的比例也高达 25% [1]。

在 2011 年的一项研究中, Lehmann 等人[2]通过对 587 例三阴性乳腺癌患者的肿瘤样本进行基因表达谱分析, 将 TNBC 分为六个亚型: 基底样-1 型(BL-1)、基底样-2 型(BL-2)、间充质型(M)、间充质干细胞型(MSL)、免疫调节型(IM)和管腔雄激素受体型(LAR), 为深入了解 TNBC 的分子生物学特性提供支持。2019 年 3 月, 复旦大学肿瘤医院邵志敏团队通过对 465 例原发性 TNBC 样本进行高通量分析[3], 提出了以雄激素受体、CD8、FOXC1、DCLK1 这四种临床常用免疫组化标志物为基础的“复旦分型”标准, 将 TNBC 分为以下四个亚型: 腔面雄激素受体型(LAR)、免疫调节型(IM)、基底样免疫抑制型(BLIM)和间充质型(MES)。这一分类进一步细化了 TNBC 的亚型, 为精准治疗和探索新的治疗靶点提供了新的方向。

TNBC 因其独特的分子结构, 对传统内分泌和分子靶向治疗具有高度抵抗性, 化学治疗成为该疾病的主要治疗手段[4]。尽管如此, 化疗后期效果不尽人意, 特别是在手术后进行的辅助放疗, 其疗效经常受到限制, 加剧了治疗的复杂性。即使接受了上述治疗, 残存的转移性病灶仍旧有可能引发肿瘤的再次发作, 给患者的心理与身体健康带来重大负担。因此, 研发新型治疗方法和靶点, 以提升治疗效果和特异性, 已成为医学研究的当务之急。本文综合分析了目前的治疗策略、药物的效果, 并对处于临床前阶段的新靶向策略进行了探讨, 旨在为 TNBC 的治疗方法和靶点提供新的思路与方向。

2. 手术治疗

TNBC 在外科治疗方面具有其独特性, 患者多在较年轻时期发病, 且术后复发的风险较高, 这导致该群体在内分泌及靶向治疗中的受益有限。因此, 早期发现、规范化切除与综合治疗, 成为提高疗效的重点。目前, 国际上广泛推荐的一种治疗方法是, 在无保乳手术禁忌情况下, 对早期 TNBC 患者进行保乳手术加术后放疗[5]。乳腺不仅是女性身份的标志, 同时对其心理健康和社交能力有着重要影响, 因此, 保乳手术通过尽可能保持乳腺的外观, 帮助患者在术后保持与术前相似的生活质量, 对心理和社会

功能的快速恢复具有至关重要的作用。曹志宇[6]等的研究表明早期 TNBC 患者应用保乳手术治疗安全有效, 与其他手术相比, 能够明显降低术中出血量和术后引流量, 提高肩关节活动范围, 减少并发症发生率, 从而显著提升术后生活质量[7]。

3. 放射治疗

放射治疗是治疗肿瘤的三大主要手段之一, 在控制肿瘤的局部进展中有重要意义, 放射线诱导细胞凋亡是其杀灭肿瘤细胞的重要机制。放射疗法常用于手术后, 旨在减小残余癌细胞的风险, 或在术前用于缩小肿瘤体积。放疗可提高局部控制率, 并在一些情况下改善生存率。然而, 放射疗法的具体方案仍在不断演变中。丹麦一项临床研究结果显示[8], 大分割放疗(40Gy15次分割)与标准分割放疗(50Gy25次分割)的疗效相当, 且大分割放疗不增加乳房硬结等不良反应发生率, 放疗时间明显缩短。

4. 化学治疗

TNBC 患者由于缺乏 ER、PR、HER-2 的表达, 传统内分泌治疗及部分靶向疗法效果不佳。因此, 采用新型辅助化疗策略显得尤为关键, 能显著提升患者的病理缓解率并改善长期生存预期。TAC 方案、TC 方案等化疗组合方案已被认定为 TNBC 治疗的首选方案, 为患者提供了更有效的治疗选择。

4.1. 紫杉醇类

紫杉醇主要通过阻断微管的正常解聚过程, 从而阻碍细胞分裂中至关重要的纺锤体及其纤维的形成, 导致细胞无法正常分裂并在分裂的早期阶段被迫停止, 实现对细胞分裂的有效抑制。除了抑制细胞分裂的显著能力外, 紫杉醇还激活了巨噬细胞介导的抗肿瘤响应, 其诱导细胞凋亡的能力也是其抗肿瘤效果的一个重要组成部分。多西紫杉醇的引入标志着对传统紫杉醇疗法的重要补充, 它在相同的毒性水平下, 对微管解聚作用的抑制能力达到了传统紫杉醇的两倍, 进而显现出其在抗肿瘤作用方面的显著广泛性。不仅拓宽对肿瘤治疗手段的认识, 也为提升治疗效果提供了新的路径。白蛋白结合型紫杉醇通过有效缩短给药时间并规避预防过敏反应所需的预处理, 显著提高了对内皮细胞[9]的给药效率。相关研究发现, 对于那些特定基底样亚型(BL-1 和 BL-2)的三阴性乳腺癌患者存在着增殖相关基因和 DNA 修复基因的活性表达状况, 这种活性的表达暗示对抗有丝分裂类药物, 具备较高的敏感性。实际的治疗观察中, 基底样亚型接受紫杉烷类药物治疗后, 其临床缓解率显著高于间充质干细胞亚型及腔面雄激素受体亚型患者, 是后者的四倍[10][11]。

4.2. 蒽环类

蒽环类药物在抗癌治疗领域的应用范围极为广泛, 尤其在对抗包括白血病、淋巴瘤及各类实体肿瘤如乳腺癌、子宫癌等方面表现出卓越的疗效。针对乳腺癌的辅助治疗, 经过众多临床实验的验证, 阿霉素与表阿霉素的最适剂量分别被确定为 60 mg/m^2 与 100 mg/m^2 [12]。报道指出[13], 单纯增加剂量并不足以提升生存率或降低复发概率。目前广泛采用的基于蒽环类药物的治疗方案, 例如含表柔比星 FEC-100 方案, 已证实可将乳腺癌的复发与死亡风险减少 25%~30% [14][15]。即便如此, 蒽环类药物在不同乳腺癌亚型间的疗效仍存在差异, 特别是当其与紫杉烷类药物联用时, 这种差异更为显著[16]。BL-1 或 MSL 亚型的 TNBC 患者 pCR 率较高, 而 LAR 和 BL-2 亚型的 TNBC 患者对联合方案不敏感。BL2 亚型患者的 pCR 率为 0% [17]。

4.3. 环磷酰胺

环磷酰胺是一种氮芥类化合物, 在抗癌领域同样扮演着不可或缺的角色。其独特之处在于该药物须

进入人体内部,通过肝脏中的 P450 酶的作用,转化为其活性形态——磷酰胺氮芥,方能发挥抗癌效用[18]。这种转化过程,使其成为一种广效性的抗肿瘤药物,既对白血病有效,也能对抗多种实体瘤。在具体应用中,与多西他赛一同构成的 TC 方案,已成为 HER-2 阴性乳腺癌治疗的常规新辅助化疗方案。Nakatsukasa [19]等人揭示了 TC 方案对不同乳腺癌亚型患者的疗效差异,尤其是在 TNBC 患者中,TC 方案表现出较为理想的疗效。同时,Wu 等人[20]发现,环磷酰胺结合其他化疗药物的辅助治疗能显著降低特定条件下局部复发率,并有效延长无病生存期,特别是对于那些肿瘤直径较大以及接受乳房部分切除术的患者来说尤为明显。

4.4. 铂类

铂类药物作用于细胞 DNA,具有广谱的抗癌作用,是目前临床上使用最广的化疗药物之一,被广泛用于肺癌、膀胱癌、卵巢癌、宫颈癌、食管癌、胃癌、结直肠癌和头颈部肿瘤等常见恶性肿瘤的治疗。对 HER-2 阴性局部晚期乳腺癌患者而言,尽管蒽环类与紫杉类药物的方案依旧作为主要的治疗选择,含铂的治疗方案也逐渐被纳入考虑,成为新的辅助化疗选择之一。尽管目前基于随机对照的 III 期临床试验数据尚显不足,不推荐含铂类药物作为 HER-2 阴性乳腺癌(包括 TNBC)一线首选的新辅助化疗方案[21]。BrighTNess 发现,采用卡铂联合治疗方案能显著提升 pCR 率[22]。Von 等[23]对选定的 269 位乳腺癌患者比较研究,发现传统的基于顺铂化疗及蒽环类化疗中加入卡铂,能大幅度提升 TNBC 患者的 pCR 率,然而在 HER-2 阳性未观察到类似的效果提升。Bojana 等人[24]的工作进一步证明了 BL-1 亚型的 TNBC 对于顺铂化疗显示出的敏感性明显优于其他 TNBC 亚型。

4.5. 氟尿嘧啶

针对那些经历紫杉醇或蒽环类药物治疗后病情仍旧进展的晚期患者,卡培他滨凭借其显著的疗效、较低的毒副作用及便捷的给药方式,成为了续用紫杉醇等药物后的有效方案。随着上述药物在乳腺癌治疗中的广泛应用,耐药性的形成成了一个临床上的重大挑战。卡培他滨针对胸苷磷酸化酶表达的肿瘤,表现出优良的治疗效果。Li Q 等人[25]的研究表明,对于经蒽环类及紫杉类预防治疗的转移性 TNBC,采用卡培他滨和顺铂的联用方案,能够展现出显著的治疗成效及可控的副作用。

5. 免疫治疗

免疫疗法近年来在癌症治疗中取得了显著的进展,伴随关于免疫检查点抑制剂(ICIs)类药物的积极探索,发现 ICIs 在 TNBC 的治疗中具有极大的潜力,有望成为其治疗的新靶点[26]。由于乳腺癌 T 细胞浸润有限,肿瘤突变负荷低,长期以来被认为是一种“冷”肿瘤。然而, TNBC 表现出更多的浸润性淋巴细胞,从而为 ICIs 的潜在利用建立了有利的免疫微环境。TNBC 还显示出相对较大的肿瘤突变负荷,从而为免疫细胞识别提供抗原基础[27]。PD-L1 的表达在 TNBC 中显著升高,因此为 ICIs 提供了一个有希望的靶点。

5.1. PD-1/PD-L1 抑制剂

程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed cell death protein 1, PD-1)主要表达在免疫 T 细胞上,主要有两个结合配体, PD-L1 和 PD-L2; PD-L1 主要在肿瘤细胞上表达,是 PD-1 的主要配体; PD-L1 与 PD-1 结合,使 T 细胞无法识别肿瘤细胞,介导免疫抑制功能。PD-1 抑制剂被设计为作用在免疫 T 细胞上的 PD-1 靶点。而 PD-L1 抑制剂被设计为作用在肿瘤细胞上的 PD-L1 靶点。多种抗 PD-1 药物已广泛应用于临床治疗多种恶性肿瘤。然而,单独使用 PD-1 抑制剂治疗 TNBC 时所产生的效果通常未达预期,因此常需与化疗等其他治疗手段结合使用[28]。在一项针对至少接受过三线化疗治疗且疾病仍在进展的

TNBC 患者进行的 II 期临床研究中[29], 研究人员探讨了卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼及艾瑞布林的治疗方案。该研究纳入 46 名患者, 研究结果显示, 有效反应率(ORR)达到 37.0%, 疾病控制率(DCR)为 87.0%, 中位无进展生存期(PFS)延长至 8.1 个月, 这些结果凸显了卡瑞利珠单抗在 TNBC 患者多线治疗中的潜在疗效。

5.2. CTLA-4 及其抑制剂

CTLA-4 是一种蛋白受体, 其作为免疫检查点起作用并下调免疫应答。CTLA-4 阻碍 T 细胞的生长、细胞周期的进展、IL-2 的产生和 T 细胞的分化。它是 CD4⁺T 细胞反应的特异性调节因子, 从而维持 T 细胞的稳态。CTLA4 在调节性 T 细胞中组成型表达, 活化后仅在常规 T 细胞中上调[30]。有研究在 TCGA 中分析了 CTLA-4 在不同类型乳腺癌中的表达情况, 发现 CTLA-4 在 TNBC 中表达最高。它可能受到 hsa-mir-92a 的控制, 形成竞争的 RNA 网络, 通过白细胞和 T 细胞活化途径影响 TNBC 患者的预后[31]。研究发现, 来自淋巴结转移的组织样本中的 CTLA-4 水平明显高于来自原发性乳腺肿瘤的组织样本。此外, CTLA-4 高表达的患者腋窝淋巴结转移率明显增加。CTLA-4 阻断可能因此激活或恢复 T 细胞功能。除抑制腋窝淋巴结转移外, 还能增强乳腺癌的免疫防御机制和杀瘤作用。Bernier 等人[32]在 TNBC 转移小鼠模型中应用了 DZ-2384 与 CTLA-4 抑制剂的联合疗法, 发现该方案显著提升了小鼠的生存期, 这一发现提示联合使用 DZ-2384 与 CTLA-4 抑制剂可能是 TNBC 靶向的关键策略之一。

6. 靶向治疗

由于 TNBC 的高度异质性, 寻找并应用新的治疗靶点显得尤为重要。目前众多针对特定受体或依据免疫组化染色结果的 TNBC 靶向治疗的临床试验正在进行中。

6.1. 表皮生长因子受体

表皮生长因子受体(EGFR)的研究备受瞩目。EGFR 具有配体诱导的酪氨酸蛋白激酶活性, 与 EGF 结合时能够激活细胞核内相关基因的表达, 进而促进分裂与增殖。通过对大量基底样型 TNBC 样本进行 DNA 微阵列分析, Nielsen 等人[33]发现, 大约 60%的样本显示 EGFR 表达水平增高。Livasy 等人[34]的分析结果进一步支持了这一发现, 显示基底样型 TNBC 样本中有 70%~78%高表达 EGFR, 这一数据强化了 EGFR 作为 TNBC 潜在治疗靶点的假设。Cho 等人[35]利用来自公共资源的单细胞 RNA 测序(RNA-seq)数据, 发现了一个 ERBB 通路激活的三阴性乳腺癌细胞群。在大量 RNA-seq 数据中, 三个亚型标记基因(ERBB2、ESR1 和 PGR)的差异表达没有改变, 但单细胞转录组显示出肿瘤内异质性。这一结果表明, ERBB 信号是通过间接途径激活的, 其分子亚型在单细胞水平上发生了改变。

6.2. PARP 抑制剂

聚 ADP-核糖聚合酶抑制剂(PARP 抑制剂)属于 DNA 修复酶的一种, 其通过干预肿瘤细胞内的 DNA 损伤修复过程并促使其走向凋亡, 进而显著提升放射治疗及烷化剂和铂类药物化疗的效果。对于那些携带有 BRCA 突变的肿瘤而言, PARP 抑制剂展现出了极高的抗肿瘤活性, 尤其是对于 BRCA1 基因突变的肿瘤, 其效果比非突变肿瘤高出数百至数千倍[36]。考虑到 TNBC 中约有 19.5%的患者存在 BRCA1 或 BRCA2 基因的突变, PARP 抑制剂在这一患者群体中的靶向治疗应用显示出潜在的巨大价值。然而, 近期的研究表明, 如奥拉帕尼这类 PARP 抑制剂在 BRCA1 或 BRCA2 基因突变与非突变的 TNBC 患者中[37], 并未展现出差异化的治疗效果, 这可能意味着除 PARP 抑制之外, TNBC 患者还可能拥有其他 DNA 修复机制, 导致这些患者对单一的 PARP 抑制剂治疗产生了抵抗。

6.3. 雄激素受体

雄激素受体作为一种类固醇激素受体, 在不同乳腺癌样本中的表达呈现显著差异。大约 10% 至 15% 的 TNBC 患者呈雄激素受体阳性[38]。尽管针对雄激素受体在乳腺癌中作用的研究还不充分, Gucalp 等人[39]针对雄激素受体阳性的 LAR 亚型 TNBC 患者的抗雄激素治疗的研究显示, 这一特定患者群体能从抗雄激素治疗中获益。这暗示雄激素受体在 TNBC 发展过程中可能扮演着一定角色, 但其具体机制仍需通过进一步的研究加以揭示。

7. 中药治疗

中医理论认为 TNBC 发病机制主要与情绪因素有关, 根据古代医学文献和现代临床实践, 治疗 TNBC 的策略主要侧重于调和内脏功能和消除体内毒素, 同时辅以疏肝、健脾和补肾的方法, 在与化疗结合时, 能够有效提升治疗效果, 减轻化疗的副作用, 降低肿瘤复发和转移的风险, 进而延长患者的生存期并改善其生活质量。

毛丹等人[40]通过对中药复方与化疗结合治疗晚期三阴性乳腺癌文献进行系统评价与 Meta 分析, 发现此类联合疗法不仅能够有效提升 TNBC 的治疗总有效率, 而且能够在化疗结束后显著缓解患者可能发生的不良反应, 包括骨髓抑制、恶心呕吐以及肝脏功能的损伤等。中药复方不仅能在 I~IV 级骨髓抑制的缓解上展现出优于单独化疗的效果, 对于 III~IV 级骨髓抑制的缓解也表现出显著的优势。

8. 总结及展望

三阴性乳腺癌的治疗仍然是一个复杂而具有挑战性的领域。目前, 综合多种治疗方式的综合治疗策略被广泛采用, 以期提高患者的生存率和生活质量。随着医学研究的不断深入, 新的治疗方法和靶向药物的研发将为三阴性乳腺癌的患者带来更多希望。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D., Wagle, N.S. and Jemal, A. (2023) Cancer Statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **73**, 17-48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- [2] Lehmann, B.D., 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>
- [3] 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.
- [4] 段懿珊, 郝凯峰. 早期三阴性乳腺癌保乳手术治疗的临床效果[J]. 深圳中西医结合杂志, 2023, 33(11): 91-94.
- [5] Untch, M., Jackisch, C., Schnesswei, A., et al. (2015) A Randomized Phase III Trial Comparing Neoadjuvant Chemotherapy with Weekly Nanoparticle-Based Paclitaxel with Solvent-Based Paclitaxel Followed by Anthracycline/Cyclophosphamide for Patients with Early Breast Cancer (GeparSepto); GBG 69. *Cancer Research*, **75**, S2-07. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS14-S2-07>
- [6] 曹志宇, 张庆军, 吴有军, 等. 早期三阴性乳腺癌保乳手术治疗的临床效果[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(9): 986-989.
- [7] 翟睿, 齐晶, 马晓霞. 三阴性乳腺癌患者采取保乳手术治疗的临床效果及 5 年随访观察分析[J]. 河北医学, 2023, 29(10): 1677-1682.
- [8] Offersen, B.V., Alsner, J., Nielsen, H.M., et al. (2020) Hypofractionated versus Standard Fractionated Radiotherapy in Patients with Early Breast Cancer or Ductal Carcinoma *in Situ* in a Randomized Phase III Trial: The DBCG HYPO Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 3615-3625. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01363>
- [9] Kundranda, M.N. and Niu, J. (2015) Albumin-Bound Paclitaxel in Solid Tumors: Clinical Development and Future Directions. *Drug Design, Development and Therapy*, **9**, 3767-3777. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S88023>
- [10] Bauer, J.A., et al. (2010) Identification of Markers of Taxane Sensitivity Using Proteomic and Genomic Analyses of

- Breast Tumors from Patients Receiving Neoadjuvant Paclitaxel and Radiation. *Clinical Cancer Research*, **16**, 681-690. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1091>
- [11] Juul, N., *et al.* (2010) Assessment of an RNA Interference Screen-Derived Mitotic and Ceramide Pathway Metagene as a Predictor of Response to Neoadjuvant Paclitaxel for Primary Triple-Negative Breast Cancer: A Retrospective Analysis of Five Clinical Trials. *The Lancet Oncology*, **11**, 358-365. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70018-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70018-8)
- [12] Trudeau, M., *et al.* (2005) Selection of Adjuvant Chemotherapy for Treatment of Node-Positive Breast Cancer. *The Lancet Oncology*, **6**, 886-898. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)70424-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70424-1)
- [13] Henderson, I.C., *et al.* (2003) Improved Outcomes from Adding Sequential Paclitaxel But Not from Escalating Doxorubicin Dose in an Adjuvant Chemotherapy Regimen for Patients with Node-Positive Primary Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **21**, 976-983. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.02.063>
- [14] Levine, M.N., *et al.* (2005) Randomized Trial Comparing Cyclophosphamide, Epirubicin, and Fluorouracil with Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil in Premenopausal Women with Node-Positive Breast Cancer: Update of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Trial MA5. *Journal of Clinical Oncology*, **23**, 5166-5170. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.09.423>
- [15] Bonnetterre, J., *et al.* (2005) Epirubicin Increases Long-Term Survival in Adjuvant Chemotherapy of Patients with Poor-Prognosis, Node-Positive, Early Breast Cancer: 10-Year Follow-Up Results of the French Adjuvant Study Group 05 Randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **23**, 2686-2693. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.059>
- [16] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2005) Effects of Chemotherapy and Hormonal Therapy for Early Breast Cancer on Recurrence and 15-Year Survival: An Overview of the Randomised Trials. *The Lancet*, **365**, 1687-1717. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66544-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66544-0)
- [17] Yin, L., Duan, J.J., Bian, X.W. and Yu, S.C. (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>
- [18] 徐硕, 金鹏飞, 徐文峰, 等. 环磷酰胺分析方法的研究进展[J]. 西北药学杂志, 2023, 38(2): 223-226.
- [19] Nakatsukasa, K., *et al.* (2017) Docetaxel and Cyclophosphamide as Neoadjuvant Chemotherapy in HER2-Negative Primary Breast Cancer. *Breast Cancer*, **24**, 63-68. <https://doi.org/10.1007/s12282-016-0666-7>
- [20] Wu, C.E., *et al.* (2014) Identification of Patients with Node-Negative, Triple-Negative Breast Cancer Who Benefit from Adjuvant Cyclophosphamide, Methotrexate, and 5-Fluorouracil Chemotherapy. *Anticancer Research*, **34**, 1301-1306.
- [21] 康一坤, 袁芑. 《铂类药物晚期乳腺癌应用专家共识(2020版)》解读[J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(6): 271-274.
- [22] Loibl, S., O'Shaughnessy, J., Untch, M., *et al.* (2018) 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. *The Lancet Oncology*, **19**, 497-509. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30111-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30111-6)
- [23] Von Minckwitz, G., *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)
- [24] Jovanovic, B., *et al.* (2017) A Randomized Phase II Neoadjuvant Study of Cisplatin, Paclitaxel with or without Everolimus in Patients with Stage II/III Triple-Negative Breast Cancer (TNBC): Responses and Long-Term Outcome Correlated with Increased Frequency of DNA Damage Response Gene Mutations, TNBC Subtype, AR Status, and Ki67. *Clinical Cancer Research*, **23**, 4035-4045. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-3055>
- [25] Li, Q., Li, Q., Zhang, P., *et al.* (2015) A Phase II Study of Capecitabine Plus Cisplatin in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer Patients Pretreated with Anthracyclines and Taxanes. *Cancer Biology & Therapy*, **16**, 1746-1753. <https://doi.org/10.1080/15384047.2015.1095400>
- [26] Heeke, A.L. and Tan, A.R. (2021) Checkpoint Inhibitor Therapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*, **40**, 537-547. <https://doi.org/10.1007/s10555-021-09972-4>
- [27] Leon-Ferre, R.A. and Goetz, M.P. (2023) Advances in Systemic Therapies for Triple Negative Breast Cancer. *BMJ*, **381**, e071674. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071674>
- [28] Zhu, Y., Zhu, X., Tang, C., *et al.* (2021) Progress and Challenges of Immunotherapy in Triple-Negative Breast Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Reviews on Cancer*, **1876**, Article ID: 188593. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188593>
- [29] Liu, J., Wang, Y., Tian, Z., *et al.* (2022) Multicenter Phase II Trial of Camrelizumab Combined with Apatinib and Eribulin in Heavily Pretreated Patients with Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *Nature Communications*, **13**, Article No. 3011. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30569-0>
- [30] Peng, Z., Su, P., Yang, Y., *et al.* (2020) Identification of CTLA-4 Associated with Tumor Microenvironment and Competing Interactions in Triple Negative Breast Cancer by Co-Expression Network Analysis. *Journal of Cancer*, **11**, 6365-6375. <https://doi.org/10.7150/jca.46301>

-
- [31] Kaewkangsadon, V., Verma, C., Eremin, J.M., *et al.* (2018) Tumour-Draining Axillary Lymph Nodes in Patients with Large and Locally Advanced Breast Cancers Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy (NAC): The Crucial Contribution of Immune Cells (Effector, Regulatory) and Cytokines (Th1, Th2) to Immune-Mediated Tumour Cell Death Induced by NAC. *BMC Cancer*, **18**, Article No. 123. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4044-z>
- [32] Bernier, C., *et al.* (2018) DZ-2384 Has A Superior Preclinical Profile to Taxanes for The treatment of Triple-Negative Breast Cancer and Is Synergistic with Anti-CTLA-4 Immunotherapy. *Anti-Cancer Drugs*, **29**, 774-785. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000653>
- [33] Nielsen, T.O., *et al.* (2004) Immunohistochemical and Clinical Characterization of the Basal-Like Subtype of Invasive Breast Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, **10**, 5367-5374. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-0220>
- [34] Livasy, C.A., *et al.* (2006) Phenotypic Evaluation of the Basal-Like Subtype of Invasive Breast Carcinoma. *Modern Pathology*, **19**, 264-271. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800528>
- [35] Cho, S.Y. (2019) Identification of ERBB Pathway-Activated Cells in Triple-Negative Breast Cancer. *Genomics & Informatics*, **17**, e3. <https://doi.org/10.5808/GI.2019.17.1.e3>
- [36] Farmer, H., *et al.* (2005) Targeting the DNA Repair Defect in BRCA Mutant Cells as a Therapeutic Strategy. *Nature*, **434**, 917-921. <https://doi.org/10.1038/nature03445>
- [37] Gelmon, K.A., *et al.* (2011) Olaparib in Patients with Recurrent High-Grade Serous or Poorly Differentiated Ovarian Carcinoma or Triple-Negative Breast Cancer: A Phase 2, Multicentre, Open-Label, Non-Randomised Study. *The Lancet Oncology*, **12**, 852-861. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70214-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70214-5)
- [38] Barton, V.N., *et al.* (2015) Androgen Receptor Biology in Triple Negative Breast Cancer: A Case for Classification as AR+ or Quadruple Negative Disease. *Hormones and Cancer*, **6**, 206-213. <https://doi.org/10.1007/s12672-015-0232-3>
- [39] Gucalp, A., *et al.* (2013) Phase II Trial of Bicalutamide in Patients with Androgen Receptor-Positive, Estrogen Receptor-Negative Metastatic Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, **19**, 5505-5512. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-3327>
- [40] 毛丹, 李玲, 胡洋, 等. 中药复方联合化疗治疗 IV 期三阴性乳腺癌疗效和安全性的系统评价和 Meta 分析[J]. 中国民族民间医药, 2022, 31(20): 100-108.