

# 三阴乳腺癌分型与临床药物治疗的研究

李芮蝶, 朱雪莉, 陈鑫

(重庆医科大学附属第一医院内分泌乳腺外科, 重庆 400016)

**摘要:**乳腺癌是女性最常见的癌症之一, 其中三阴乳腺癌(TNBC)作为其特殊亚型, 具有发病年龄早、复发率高、早期转移率高、侵袭性强、预后差等特点, 由于缺乏相应的雌、孕激素受体及明确的分子靶点, 传统的内分泌及靶向治疗对其均不敏感, 引起全球学者越来越多的关注。随着一些药物作用靶点的发现, 结合三阴乳腺癌的高免疫原性及特殊的生物学异质性, 免疫治疗及新型靶向治疗前景可观。本文就 TNBC 分型及药物治疗作一综述, 以期对 TNBC 患者临床治疗提供参考。

**关键词:**三阴乳腺癌; 亚型; 药物治疗; 靶向治疗; 免疫治疗

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2020.05.013

文章编号: 1006-1959(2020)05-0040-05

## Study on the Classification of Triple Negative Breast Cancer and Clinical Drug Therapy

LI Rui-die, ZHU Xue-li, CHEN Xin

(Endocrine and Breast Surgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**Abstract:** Breast cancer is one of the most common cancers in women. Among them, triple negative breast cancer (TNBC) is a special subtype of breast cancer. Corresponding estrogen and progesterone receptors and clear molecular targets, traditional endocrine and targeted therapies are not sensitive to it, causing more and more attention from scholars worldwide. With the discovery of some drug action targets, combined with the high immunogenicity and special biological heterogeneity of triple negative breast cancer, immunotherapy and new targeted therapies have promising prospects. This article reviews the TNBC classification and drug treatment, with a view to providing reference for clinical treatment of TNBC patients.

**Key words:** Triple negative breast cancer; Subtype; Drug therapy; Targeted therapy; Immunotherapy

乳腺癌(breast cancer)是一种异质性疾病, 包含不同生物学特性的亚型, 有着独特的治疗及预后特点<sup>[1]</sup>。据全球癌症(GLOBOCAN)统计, 2018 年约有 210 万新诊断的女性乳腺癌病人, 占妇女癌症病例总数的 1/4<sup>[2]</sup>。乳腺癌已成为全球性健康问题, 而三阴乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)亚型约占 10%~20%, 且与其不良预后等特点相关<sup>[3]</sup>, 发病年龄呈年轻化趋势, 也是全球导致癌症相关性死亡的主要原因, 其在发展中国家的死亡率最高, 是女性恶性肿瘤死亡率最高的癌症。TNBC 绝大部分属于浸润性导管癌(约占 95%), 还有少部分属于浸润性小叶癌(<2%)、鳞状细胞化生癌(<1%)、梭形细胞化生癌、腺样囊性癌、典型/不典型髓样癌等<sup>[4]</sup>。TNBC 根据表面分子标志物表达差异细分为各个亚型, 各亚型的侵袭性、复发性等特点均有差异, 是女性乳腺癌的一种特殊亚型, 表现为雌激素受体(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)均呈阴性, 好发于 brca 基因突变者、年轻非裔美国女性, 侵袭性较强<sup>[5]</sup>。目前关于三阴乳腺癌分子基因、发病机制、亚型分类、新型靶点、治疗疗效预测指标等方面的研究逐渐增多, 本文就 TNBC 分型、药物治疗方面作一综述, 旨在为临床治疗提供参考依据。

### 1 TNBC 分型

TNBC 是一种高度异质性疾病, 其并非只含有单一的特性, 而是由不同组织生物学特点的种群组合而成, 最早的系统命名由 Lehmann BD 等<sup>[6]</sup>采用 DNA 测序方法将其分为 6 种亚型: 基底样亚型: BL1、BL2, 免疫调节型(MI), 间叶细胞型(M), 间叶干细胞样型(MSL), 腔内雄激素受体(LAR)亚型, 其中 BL1 亚型与 DNA 损伤修复及细胞周期改变有关, 可能对铂类敏感; BL2 亚型与生长因子信号通路、糖酵解及糖异生途径有关; M 型与 MSL 型主要与细胞运动与分化、肿瘤干细胞细胞生长因子调节有关, 另与上皮细胞向间充质细胞转化(EMT)密切相关, 前者对 PI3K/mTOR 通路抑制剂敏感, 后者表现出酪氨酸激酶抑制剂敏感; LAR 型表现出对 AR 抑制剂比卡鲁胺和 PI3K 抑制剂不同程度的敏感性。免疫调节型的免疫治疗敏感性高, 对 PD-1/PD-L1 抑制剂、肿瘤疫苗等表现出更为敏感的特性。Burstein MD 等<sup>[7]</sup>采用 DNA、RNA 谱重新进行了分类, 分别为腔内雄激素受体型、间充质型、基底样免疫抑制型、基底样免疫激活型, 其中基底样免疫激活型预后最好, 而基底样免疫抑制型预后最差, 且 TNBC 中肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)与预后疗效相关。因此, 基底样免疫抑制型及基底样免疫激活型的预后意义受到临床关注, 但尚未发现与临床相关的 TIL 阈值。此外, 三阴癌亚型与部分组织学类型关联紧密, 且通过单细胞基因组学分析得出, 在某些肿瘤灶中常见到多种亚型混合甚至同时出现 4 种亚型<sup>[8]</sup>, 更能说明 TNBC 的高度异质性, 为该病的治疗提出了

作者简介: 李芮蝶(1993.12-), 女, 重庆人, 硕士, 住院医师, 主要从事三阴乳腺癌相关药物治疗工作

通讯作者: 陈鑫(1974.4-), 男, 重庆人, 博士, 副主任医师, 副教授, 主要从事乳腺、甲状腺、胰腺外科及综合治疗工作

更精准性及更高的个体化指导指南。

## 2 药物治疗

**2.1 新辅助化疗 (neoadjuvant chemotherapy, NAC)**  
术前新辅助化疗可达到缩小原发病灶大小、降低肿瘤期别、使符合手术适应证,提高手术保乳率,此外还能预先评估肿瘤对化疗的敏感性,得到肿瘤的化疗信息,且可达到对微小转移灶的清除<sup>[9]</sup>。有研究显示<sup>[10]</sup>,新辅助化疗后 90% 的患者出现肿块缩小,30% 的患者甚至达到完全缓解。但新辅助化疗推迟了手术时间,增加了远处转移的风险,部分对化疗耐药患者无病生存期 (disease-free survival, DFS) 缩短。近年来研究证明,病理完全缓解率与三阴癌新辅助化疗的预后联系紧密。Masuda H 等<sup>[11]</sup>研究发现, BL1 型 NAC 后病理完全缓解率最高 (52%), 而 BL2 最低 (0)。由于缺乏明确的分子靶点,细胞毒性治疗仍是目前治疗 TNBC 的首选,而新辅助化疗也逐渐成为 TNBC 的主要治疗方案。

**2.1.1 蒽环/紫杉类药物** 研究显示<sup>[12]</sup>,以蒽环类为基础的联合化疗方案治疗 TNBC 的临床总有效率约为 60%。对于转移性 TNBC 患者, ESMO 指南推荐使用单药序贯疗法<sup>[13]</sup>,而在临床用药上脂质体阿霉素因其毒副反应小而备受重视。白蛋白紫杉醇 (nab-P) 是一种将紫杉醇嵌入白蛋白内的新型化疗药物,减少过敏反应的同时能在肿瘤内有较高的药物浓度。Untch M 等<sup>[14]</sup>在表阿霉素与环磷酰胺序贯应用基础上分别加 nab-P 与溶剂型紫杉醇,前者比后者 pCR 增加了 9%,但其研究未显示生存率 OS 的改善情况。蒽环/紫杉类药物仍然是 TNBC 的一线用药,但需要更多的研究来提高化疗耐受性、研究耐药机制及发现优越的化疗药物的新型结合,减少新辅助化疗后的残余病灶。

**2.1.2 铂类药物** 铂类药物作用于细胞周期使 DNA 发生交联断裂最终引起细胞凋亡。Sikov WM 等<sup>[15]</sup>探讨了铂类在新辅助化疗下的疗效,结果显示卡铂药物的加入使得乳腺组织中 pCR 从 46% 增长到 60% ( $P=0.0018$ ),腋窝 pCR 从 41% 增长到 54% ( $P=0.0029$ ),说明在乳腺癌患者中使用铂类药物的优越性,但该研究中约 20% 患者因不能耐受毒副反应而未能顺利完成疗程。陈晓越<sup>[16]</sup>通过比较新辅助化疗 TP 及 TAC 方案后的 TNBC 患者的临床疗效,结果发现新辅助化疗 TP 的患者 cCR 率、pCR 率均高于 TAC 方案治疗的患者,且可有效降低不良反应率,证明 TP 方案用于新辅助化疗有一定的疗效。Tutt A 等<sup>[17]</sup>研究表明,铂类能增加 TNBC 新辅助化疗的 pCR,但可能会增加化疗毒副反应。因此,铂类与 TNBC 新辅助化疗确切关系还需要更多临床数据实

验进一步验证。

**2.1.3 吉西他滨/卡培他滨** G/X 是一种抗代谢药物,作用于特异性细胞周期,阻止从 G 期向 S 期转化,活化后与多种代谢中间产物共同抑制核糖核苷酸还原酶,主要抑制 DNA 合成,在多种实性恶性肿瘤疗效确切<sup>[18]</sup>。多项研究表明吉西他滨在晚期 TNBC 中疗效较好,单药临床缓解率达 15%~20%,若联合蒽环、紫杉类等化疗药物总缓解率可提高至 20%~79%,但毒性反应也会增加<sup>[19]</sup>。Minckwitz GV 等<sup>[20]</sup>研究指出, G/X 是治疗复发及转移 TNBC 的临床二线用药。Masuda N 等<sup>[21]</sup>研究指出,卡培他滨在新辅助化疗未取得 pCR 的患者中获益。Marangoni E 等<sup>[22]</sup>以 TNBC 新辅助化疗后的残留病灶建立 PDX 模型,验证了卡培他滨对 60% PDX 有效,但在 5-FU 基础上加用卡培他滨后疗效反而降低。另一方面,临床上出现越来越多对吉西他滨耐药的情况,有研究从分子层面发现 miRNA608、miRNA145 与耐药性有关<sup>[23]</sup>,但仍缺少大量研究证实,因此研究者们逐渐将重点放在对卡培他滨耐药的机制分析,从基因层面探讨耐药机制。

## 2.2 靶向治疗

**2.2.1 DNA 修复通路** ①BRCA1 基因: BRCA1 是人类乳腺恶性肿瘤中的抑癌基因,通过多种途径参与 TNBC 发生发展,其中重要的途径包括 BRCA1 基因随机突变导致相关受体缺失及相关通路改变。BRCA1 基因的主要作用是通过修复突变的双链 DNA,基因突变导致相关通路修复途径改变。据统计,伴 BRCA1、BRCA2 突变的个体分别有 57%、49% 终身患癌的风险<sup>[24]</sup>。有研究报道<sup>[25]</sup>,发病机制与遗传改变、血管比发生、基底膜血管灌注等有关,但这以上方面仍需要大量研究证实。②聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (PARP): PARP 是修复单链 DNA 的一种关键酶, BRCA 基因突变细胞可作为代偿的 PARP1 通路信号活跃。近年来许多学者提出了 PARP 抑制剂对 BRCA 基因突变的 TNBC 患者敏感的假说并予以验证。Isakoff SJ 等<sup>[26]</sup>对维尼帕尼 (PARPI) 和单用抗肿瘤药物替莫唑胺 (TMZ) 治疗 TNBC 患者的临床疗效进行比较,结果显示 PARPI 对于 BRCA 突变患者疗效更好,指出 PARPI 与化疗药物以及靶向药物的合用将会是未来研究热点。

**2.2.2 PI3K-AKT-mTOR 通路** 该通路参与细胞的增殖、代谢、运动调节等,主要通过特定配体或生长因子与酪氨酸激酶受体结合启动该通路,常在乳腺癌中被过度激活,增加通路抑制剂对 TNBC 治疗的可能性<sup>[27]</sup>。Kim SB 等<sup>[28]</sup>研究随机将 mTNBC 患者分为 AKT 抑制剂 ipatasertib 组与紫杉醇组,标准剂量治

疗后,AKT 抑制剂 ipatasertib 组中位 PFS 明显改善,但出现 3 级腹泻 (23%) 及中性粒细胞比值下降 (10%)。Xu S 等<sup>[29]</sup>研究表明,在基底样乳腺癌体内模型中使用双抑制剂 mTOR 抑制剂 MK-8669 和 AKT 抑制剂 MK-2206 联用可抑制肿瘤生长。

**2.2.3 免疫检查点抑制剂** ①PD-1/PD-L1 与 CTLA-4 通路:肿瘤细胞体内两种信号通路检查点呈免疫抑制状态,调控外周耐受,免疫打击力度减少,促进肿瘤生长,且通路阻断剂可诱导早期更多的 T 淋巴细胞的活化增殖。Tomioka N 等<sup>[30]</sup>研究发现,PD-L 高表达组中 OS 及 DFS 均短于 PD-L 低表达组,说明在高表达 PD-L 可能是 TNBC 肿瘤检查的抑制剂靶点。②TGF- $\beta$  通路:正常情况下 TGF- $\beta$  信号转导通路调控正常细胞的发育生长,而在乳腺癌患者尤其是 TNBC 患者中可见该通路的改变。而 Akhurst RJ 等<sup>[31]</sup>研究报道,TNBC 与肿瘤发生发展转移侵袭等相关的信号通路 TGF- $\beta$  的表达增加有关,TNBC 中 CIP2A-BP 通过阻断 PI3K/AKT 的信号通路,下调基质金属蛋白酶 MMP2、MMP9 等的磷酸化,减少体内细胞外基质降解活动,从而减少肿瘤的转移侵袭。

**2.2.4 其它潜在作用靶点及药物** NOTCH 信号参与细胞的增殖分化并调节生长凋亡的平衡,有研究显示<sup>[32]</sup>,约 13% 的 TNBC 异种移植模型中,NOTCH 1、2、3 相关结构域突变,导致对  $\gamma$  分泌酶抑制剂敏感增加,说明 NOTCH 信号改变可能影响 TNBC 亚型的敏感性。JAK2/STAT3 也参与 TNBC 的信号通路,与转录激活蛋白参与信号传导,共同参与细胞的生长存活。Balko JM 等<sup>[33]</sup>对新辅助化疗前后 TNBC 患者相关基因组拷贝数变化进行分析,结果发现化疗后 TNBC 患者中的基因组结构仍残留肿瘤耐药细胞,且 JAKs 扩增在接受新辅助化疗的 TNBC 患者中较未接受治疗者活跃,可能为 TNBC 新辅助化疗中用药提供突破点。这些基因改变的数据,也可能间接预测 TNBC 中标准抗癌治疗的耐药机制。

### 2.3 新内分泌治疗

**2.3.1 雄激素受体 AR** 雄激素属于类固醇核受体家族成员,与 ER、PR 类似,在正常乳腺及大部分乳腺癌中均有表达,其中在生殖器官中表达最高。2015 年美国 ASCO 年会上报道的一项 II 期临床研究 MDV3100-11 确立了 AR 拮抗剂恩杂鲁胺 (ENZA) 治疗晚期 AR 表达阳性 TNBC 的治疗作用,说明 AR 抑制剂在 AR 表达阳性的 TNBC 治疗中的前景广阔<sup>[34]</sup>。另有研究证明<sup>[35]</sup>,雄激素联合雌激素拮抗剂比单用他莫昔芬者可以更好的疗效。在 TNBC 雌激素信号通路中寻找关键靶点,可为临床探寻 TNBC 的有效靶向治疗提供理论依据。

**2.3.2 其他** GnRH 是一种能促进肿瘤细胞生长、增殖的激素,GnRH 肽类似物能与其受体靶向结合,阻碍下游通路传导,从而显著阻碍 TNBC 癌细胞生长与转移。其他一些激素受体包括黄体生成素释放激素受体 LHRH 和生长激素释放激素等可能作为 TNBC 的潜在靶点,Seitz S 等<sup>[36]</sup>对阿霉素结合的 LHRH-激动剂类似物 (AEZS-108) 的疗效与安全性进行观察,结果显示药物对肿瘤有明显抑制作用,而单独阿霉素治疗的疗效并不显著,提示偶联物结合加强对 TNBC 具有杀伤作用,但关于相关新型内分泌靶点的还有待进一步研究。

**2.4 肿瘤免疫治疗** 肿瘤免疫治疗通过调节机体免疫系统,打破免疫抑制从而控制或清除肿瘤。细胞毒性药物治疗后残余的子灶可能随时会发生复发及转移,TNBC 的高度异质性及相关基因的多突变性导致抗原活性高及免疫系统活跃,而打破机体肿瘤免疫耐受、激活机体免疫杀伤力是当前 TNBC 免疫治疗的主要方法。

**2.4.1 TNBC 疫苗** 树突状细胞 (DC) 疫苗的强大杀伤力表现为抗原呈递能力激活大量免疫活性 T 细胞。研究显示<sup>[37]</sup>,采用 DC 疫苗的 HER2 阴性患者较对照组肿瘤明显缩小,且 pCR 明显高于对照组。肿瘤睾丸抗原 (CTA) 属于免疫原性特异性蛋白,目前研究的蛋白质疫苗主要有 HER2、端粒酶逆转录酶等,但研究尚处于临床试验阶段<sup>[38]</sup>,仍需大量研究进一步探索特殊亚型及开发抗癌疫苗。

**2.4.2 过继性 T 细胞** 过继性 T 细胞治疗是将具有抗肿瘤效应的 T 细胞从患者体内提取到体外培养扩增,再回输至患者体内,从而发挥抗肿瘤作用。因其特殊性可以不受免疫逃脱的影响以及传统治疗方式的限制<sup>[39]</sup>,因此成为 TNBC 的新型免疫治疗希望性较大。

**2.5 中医药治疗** 在中医学上乳癌属于“乳岩”范畴,病因、病理变化复杂不清,对于 TNBC 的中医辨证分型尚无统一标准。黄玲等<sup>[40]</sup>从中医体质学角度将 TNBC 患者分为气虚型、阴虚型和血瘀型三大类。郑巧等<sup>[41]</sup>将 TNBC 患者分为四个证型,在 NCCN 指南统一的 AC 化疗方案基础上加用疏肝益肾方,结果显示疏肝益肾方对于不同证型均具有调节作用,且可正向增强免疫抗肿瘤作用,发挥对 TNBC 患者免疫调控及生活质量的影响。中医治疗讲究辨证治疗及辨证思维,这与肿瘤个体化治疗理念一致,也说明了中医在肿瘤的综合治疗有不可或缺的地位。

### 3 总结

TNBC 是一种高异质性的恶性肿瘤,其亚型与部分组织学类型关联紧密,随着对不同亚型的临床

病理特征及治疗的研究发现其预后情况存在较大差异。目前 TNBC 的临床治疗进展迅速,治疗模式已由单一模式逐渐走向精准治疗,其中新辅助化疗作为治疗 TNBC 的主要方法,尤其是早期 TNBC 患者预后较好;蒽环/紫杉类药物、铂类药物、吉西他滨/卡培他滨药物可缩小病灶,提高药物缓解率,但存在一定局限性;免疫靶向方面,DNA 修复通路、PI3K-AKT-mTOR 通路、其它潜在作用靶点及药物将在治疗 TNBC 发挥作用,但作用机制还有待进一步研究;新内分泌治疗及肿瘤免疫治疗也有望成为 TNBC 的新型免疫治疗方法;中医药在治疗 TNBC 有其独特优势,采用辨证治疗不同亚型,对改善患者预后具有重要意义。

#### 参考文献:

- [1]Lam SW,Jimenez CR,Boven E.Breast cancer classification by proteomic technologies:Current state of knowledge [J].Cancer Treatment Reviews,2014,40(1):129-138.
- [2]Bray F,Ferlay J,Soerjomataram I,et al.Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J].CA Cancer J Clin, 2018,68(6):394-424.
- [3]Shi Y,Juan J,Wenfei J,et al.Therapeutic landscape in mutational triple negative breast cancer [J].Molecular Cancer,2018,17(1):99.
- [4]Bianchini G,Balko JM,Mayer IA,et al.Triple-negative breast cancer:challenges and opportunities of a heterogeneous disease[J].Nature Reviews Clinical Oncology,2016,13(11):674-690.
- [5]Abbed T,Shifrin DA.Aesthetic Female-to-Male Chest Transformation: Power of Combining Modified Mastectomy with a Pectoral Implant [J].Plast and Reconstructive Surgery-Global Open,2017,5(8):e1445.
- [6]Lehmann BD,Jovanovic 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]Burstin MD,Tsimelzon A,Poage GM,et al.Comprehensive Genomic Analysis Identifies Novel Subtypes and Targets of Triple-Negative Breast Cancer [J].Clinical Cancer Research, 2014,21(7):1688-1698.
- [8]Bettaieb A,Paul C,Plenchette S,et al.Precision medicine in breast cancer:reality or utopia? [J].Journal of Translational Medicine,2017,15(1):139.
- [9]Clough KB,Acosta-Marin V,Nos C,et al.Rates of Neoadjuvant Chemotherapy and Oncoplastic Surgery for Breast Cancer Surgery:A French National Survey[J].Annals of Surgical Oncology,2015,22(11):3504-3511.
- [10]Mittendorf EA,Buchholz TA,Tucker SL,et al.Impact of chemotherapy sequencing on local-regional failure risk in breast cancer patients undergoing breast-conserving therapy[J].Annals of Surgery,2013,257(2):173-179.
- [11]Masuda H,Baggerly KA,Wang Y,et al.Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes [J].Clin Cancer Res,2013,19(19): 5533-5540.
- [12]郭春龙,曲世静.三阴性乳腺癌化疗方案的对比[J].中外医学,2012,31(3):8-9.
- [13]Cardoso F,Costa A,Norton L,et al.ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2) dagger[J].Annals of Oncology,2014,25(10):1871-1888.
- [14]Untch M,Jackisch C,Schneeweiss A,et al.Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer (GeparSepto-GBG 69):a randomised,phase 3 trial[J].The Lancet Oncology,2016,17(3):345-356.
- [15]Sikov WM,Berry DA,Perou CM,et al.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) [J].Journal of Clinical Oncology,2015,33(1):13-21.
- [16]陈晓越.不同新辅助化疗方案治疗三阴乳腺癌临床对比研究[J].中国地方病防治杂志,2018,33(1):116-117.
- [17]Tutt A,Ellis P,Kilburn L,et al.Abstract S3-01:The TNT trial:A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer (CRUK/07/012)[J].Cancer Research,2015,75(9 Suppl):S3-01-S3-01.
- [18]Dingle BH,R Bryan R,Brouwers MC.The role of gemcitabine in the treatment of cholangiocarcinoma and gallbladder cancer:a systematic review[J].Canadian Journal of Gastroenterology,2016,19(12):711-716.
- [19]Yoshitomi S,Taira N,Doihara H,et al.A phase 1,dose-finding and pharmacokinetic study of gemcitabine with nab-paclitaxel in patients with metastatic breast cancer [J].Cancer Chemotherapy and Pharmacology,2016,78(2):289-294.
- [20]Minckwitz GV,Loibl S,Schneeweiss A,et al.Abstract S2-04: Early survival analysis of the randomized phase II trial investigating the addition of carboplatin to neoadjuvant therapy for triple-negative and HER2-positive early breast cancer (Gepar-Sixto)[J].Cancer Research,2016,76(4 Supplement):S2-04-S2-04.
- [21]Masuda N,Lee S-J,Ohtani S,et al.Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy[J].New England Journal of Medicine,2017,376(22):2147-2159.
- [22]Marangoni E,Laurent C,Coussy F,et al.Capecitabine efficacy is correlated with TYMP and RB expression in PDX established from triple-negative breast cancers [J].Clin Cancer Res,2018,24(11):2605-2615.
- [23]Rajabpour A,Afgar A,Mahmoodzadeh H,et al.MiR-608 regulating the expression of ribonucleotide reductase M1 and

cytidine deaminase is repressed through induced gemcitabine chemoresistance in pancreatic cancer cells [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 80(4): 765–775.

[24] Buys SS, Sandbach JF, Gammon A, et al. A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene panel of hereditary cancer genes [J]. *Cancer*, 2017, 123(10): 1721–1730.

[25] Neophytou C, Boutsikos P, Papageorgis P. Molecular Mechanisms and Emerging Therapeutic Targets of Triple-Negative Breast Cancer Metastasis [J]. *Front Oncol*, 2018(8): 31.

[26] Isakoff SJ, Puhalla S, Domchek SM, et al. A randomized Phase II study of veliparib with temozolomide or carboplatin/paclitaxel versus placebo with carboplatin/paclitaxel in BRCA1/2 metastatic breast cancer: design and rationale [J]. *Future Oncology (London, England)*, 2017, 13(4): 307–320.

[27] Massihnia D, Perez A, Bazan V, et al. A headlight on liquid biopsies: a challenging tool for breast cancer management [J]. *Tumor Biology*, 2016, 37(4): 4263–4273.

[28] Kim SB, Dent R, Im SA, 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]. *The Lancet Oncology*, 2017, 18(10): 1360–1372.

[29] Xu S, Li S, Guo Z, et al. Combined targeting of mTOR and AKT is an effective strategy for basal-like breast cancer in patient-derived xenograft models [J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(8): 1665–1675.

[30] Tomioka N, Azuma M, Ikarashi M, et al. The therapeutic candidate for immune checkpoint inhibitors elucidated by the status of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) and programmed death ligand 1 (PD-L1) expression in triple negative breast cancer (TNBC) [J]. *Breast Cancer*, 2017, 25(1): 1–9.

[31] Akhurst RJ, Hata A. Targeting the TGFβ signalling pathway in disease [J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2012, 11(10): 790–811.

[32] Wang K, Zhang Q, Li D, et al. PEST domain mutations in Notch receptors comprise an oncogenic driver segment in

triple-negative breast cancer sensitive to a gamma-secretase inhibitor [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(6): 1487–1496.

[33] Balko JM, Giltane JM, Wang K, et al. Molecular profiling of the residual disease of triple-negative breast cancers after neoadjuvant chemotherapy identifies actionable therapeutic targets [J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(2): 232–245.

[34] Traina TA, Miller K, Yardley DA, et al. Enzalutamide for the Treatment of Androgen Receptor-Expressing Triple-Negative Breast Cancer [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2018, 36(9): JCO2016713495.

[35] Ingle JN, Long HJ, Twito DI, et al. Combination hormonal therapy with tamoxifen plus fluoxymesterone versus tamoxifen alone in postmenopausal women with metastatic breast cancer [J]. *An Updated Analysis*, 1991, 67(4): 886–891.

[36] Seitz S, Buchholz S, Schally A, et al. Triple negative breast cancers express receptors for LHRH and are potential therapeutic targets for cytotoxic LHRH-analogs, AEZS 108 and AEZS 125 [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14(1): 847.

[37] Solans BP, Lopez-Díaz de Cerio A, Elizalde A, et al. Assessing the impact of the addition of dendritic cell vaccination to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: A model-based characterization approach [J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2019, 85(8): 1670–1683.

[38] Emens LA. Breast cancer immunobiology driving immunotherapy: vaccines and immune checkpoint blockade [J]. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 2012, 12(12): 1597–1611.

[39] Sabado RL, Balan S, Bhardwaj N. Dendritic cell-based immunotherapy [J]. *Cell Research*, 2017, 27(1): 74–95.

[40] 黄玲, 江媚, 刘宁远. 三阴性乳腺癌患者中医体质类型分析及其与 TOP2A 基因表达的相关性 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2015(1): 19–22.

[41] 郑巧, 崔飞飞. 疏肝益肾方加减联合放化疗对三阴乳腺癌患者免疫调控及生活质量的影响 [J]. *中医杂志*, 2015, 56(20): 1742–1745.

收稿日期: 2019-12-05; 修回日期: 2019-12-12

编辑/杜帆