

三阴性乳腺癌用药进展

汪立刚¹, 文原梅², 周亮^{1*} (1.杭州市萧山区中医院, 杭州 311201; 2.浙江大学智能创新药物研究院, 杭州 310018)

摘要: 三阴性乳腺癌是缺乏雌激素受体、孕激素受体和人类表皮生长因子受体-2 的特殊类型的乳腺癌, 相比其他乳腺癌亚型, 其临床特征为预后较差、高侵袭性、高转移性以及高复发率。目前三阴性乳腺癌的早期治疗手段主要为蒽环类和紫杉烷类化学疗法, 但容易产生耐药性; 而且三阴性乳腺癌对一些现有的靶向药物和内分泌治疗药物敏感性也不高。因此本文在介绍目前三阴性乳腺癌涉及的临床用药的基础上, 还对联合用药、新药研发进展作简要综述, 为今后的用药提供思路。

关键词: 三阴性乳腺癌; 化疗药物; 靶向治疗药物; 免疫治疗药物; 用药策略

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2022)11-1509-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.11.018

引用本文: 汪立刚, 文原梅, 周亮. 三阴性乳腺癌用药进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(11): 1509-1516.

Progress in Medications for Triple Negative Breast Cancer

WANG Ligang¹, WEN Yuanmei², ZHOU Liang^{1*} (1.Xiaoshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 311201, China; 2.Innovation Institute for Artificial Intelligent in Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310018, China)

ABSTRACT: Triple-negative breast cancer is a special type of breast cancer that lacks expression of oestrogen receptors, progesterone receptor, human epidermal growth factor receptor-2. Compared with other breast cancer subtypes, triple-negative breast cancer generally has the clinical characteristic of poorer prognosis, higher aggressiveness, higher metastatic and higher rates of relapse. The treatment of triple-negative breast cancer in early stage has primarily consisted of anthracycline and taxane chemotherapy in recent years, however it is prone to drug resistance. Moreover, certain targeted medicines and endocrine treatment agents are not highly sensitive against triple-negative breast cancer. Therefore, this article briefly discusses the development of combination medications and novel therapies to provide suggestions for future medications, in addition to introducing the current clinical medications used in triple-negative breast cancer.

KEYWORDS: triple negative breast cancer; chemotherapeutics; targeted therapy drugs; immunotherapy drugs; medication strategy

根据世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC)发布的最新报告显示, 全球估计有 1 930 万例新增癌症病例和近一千万患者因癌症死亡, 乳腺癌新增人数达 230 万(11.7%), 首次超过肺癌(221 万, 11.4%), 成为“全球第一大癌症”^[1]。根据部位, 乳腺癌可被分为浸润性和非浸润性乳腺癌^[2]; 同时根据是否存在孕激素受体(progesterone receptor, PR)、雌激素受体(estrogen receptor, ER)和人类表皮生长因子-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER2)等分子标记, 乳腺癌还可以分为 3 种主要的亚型: 激素受体阳性/HER2 阴性(70%), HER2 阳性(15%~20%)和三阴性(3 种分子标记皆为阴性, 15%)^[3]。其中, 三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)属于浸润性乳腺癌, 是最为棘手的恶性肿瘤。大量临床研究表明, 与其他类型的乳腺癌相比, TNBC 多发于年轻群体,

肿瘤体积大, 组织学第三期的比例、淋巴结阳性率以及复发率更高, 更易于发生肺、肝、脑部转移^[4]。此外由于 TNBC 患者缺乏 ER、PR、HER2, 所以目前的主要治疗方案为化学疗法, 但容易产生耐药性; 而且其对靶向药物和内分泌治疗药物敏感性也不高。但随着 TNBC 细胞中特异性表达抗原的发现以及单克隆抗体、嵌合抗原受体和癌症疫苗技术的发展, 免疫治疗及联合其他用药或将成为一种新兴治疗手段。综上, 本研究不仅介绍了目前 TNBC 涉及的临床用药, 同时还对联合用药、新药研发进展作简要综述, 旨在为今后的用药提供思路。

1 TNBC 治疗用药

1.1 化疗药物

TNBC 的治疗包括局部治疗(手术、放射治疗)和全身治疗方法。化学疗法是 TNBC 的唯一全身

作者简介: 汪立刚, 男, 主治医师 E-mail: 13804161@qq.com

*通信作者: 周亮, 男, 硕士, 主治医师 E-mail: relang@sohu.com

治疗方案,但最佳治疗方案尚未确定^[5]。作为目前 TNBC 的主要治疗手段,可用于临床上的 TNBC 化疗药物有很多种,比如紫杉烷类、蒽环类以及铂类化合物等。

1.1.1 蒽环类药物 蒽环类药物是目前临床上公认的乳腺癌敏感性高的药物^[6],是 TNBC 的一线治疗药物之一,常用的有多柔比星、表柔比星、柔红霉素、阿克拉霉素、去甲氧柔红霉素、脂质体阿霉素等。该类化合物可嵌入 DNA 双链,形成稳定复合物,抑制肿瘤 DNA 合成,也可直接对 DNA、蛋白质和细胞膜产生作用,从而有效抑制肿瘤细胞^[7]。相比于治疗 ER 阴性的乳腺癌患者,蒽环类化合物对转移性 TNBC(metastatic TNBC, mTNBC) 患者的疗效更好,且以蒽环类药物为基础的化疗方案对 TNBC 反应率也较高^[8-10],例如 Narui 等^[9]对 TNBC 患者分别进行了 6 个周期的多西他赛与环磷酰胺(TC6)和 3 个周期的 5-氟尿嘧啶、表柔比星与环磷酰胺(FEC-D)的治疗,发现用 TC6 患者病理学完全缓解(pathologic complete response, pCR)率(13.6%)明显低于 FEC-D(42.9%, $P=0.033$),无病生存期(disease-free survival, DFS)和总生存期(overall survival, OS)也比 FEC-D 患者低。

1.1.2 紫杉烷类药物 紫杉烷类药物同样是 TNBC 的一线治疗药物,该类化合物也和蒽环类药物发挥着相似的抑肿瘤活性。紫杉烷类药物通过阻止微管蛋白重聚而发挥抑制肿瘤细胞作用,也可针对靶向基因发挥作用,激活多条信号转导通路,诱导肿瘤细胞死亡。常用的紫杉烷类药物有紫杉醇和多西他赛等。Li 等^[11]将 143 例 TNBC 患者随机分为 2 组,以紫杉醇为基础化疗药比较联用不同化疗药对早期 TNBC 患者的疗效,剂量密集的紫杉醇+卡铂(PCdd)组 70 例,剂量密集的表柔比星+环磷酰胺+紫杉醇(ECdd+P)组 73 例,PCdd 组的 3 年 DFS(93.9% vs 79.1%, $P=0.005$)和总生存率(98.5% vs 92.9%, $P=0.028$)都更高,且产生的血液毒性(中性粒细胞减少,白细胞减少和淋巴细胞减少)更小。

1.1.3 铂类药物 铂类药物在肿瘤细胞中被分解为羟基化的配位离子,可直接与肿瘤细胞的 DNA 形成螯合环,造成 DNA 复制障碍,阻止细胞分裂。Poggio 等^[12]通过分析 9 个随机对照试验(RCTs, $n=2109$)表明,基于铂的新辅助化疗将 pCR 率从 37.0%显著提高到了 52.1%($P<0.001$)。尽管铂类药

物效果明显,但血液毒性更差,因此铂类药物常被作为晚期 TNBC 患者的基石治疗药物^[12-13]。在 TNBC 患者中约有 25%患者存在 *BRCA 1/2* 基因突变^[14], *BRCA*(乳腺癌易感基因)与维持 DNA 完整性、基因组稳定性密切相关, *BRCA* 基因的突变会诱导 DNA 修复机制缺陷。而 Wang 等^[15]的研究表明,铂类化疗法相比于非铂类化疗法对存在 *BRCA 1/2* 突变的 TNBC 患者的治疗效果来说,相对于非铂类化疗法组患者的无生存进展期(progression-free survival, PFS)为 5.3 个月来说,铂类化疗法组患者的 PFS 为 14.9 个月更高,中位 OS 为 26.5 个月也明显高于非铂类化疗法组患者的 15.5 个月。

1.1.4 其他药物 除上述蒽环类紫杉烷类以及铂类化疗药物外,常用化疗药还有卡培他滨、艾立布林、吉西他滨、长春瑞滨、伊沙匹隆等。

卡培他滨为 5-氟尿嘧啶前药,口服后,先后经羧基酯酶、胞苷脱氨酶催化为 5'-脱氧-5'氟尿苷,最后在肿瘤组织内被胸苷磷酸化酶催化为 5-氟尿嘧啶,5-氟尿嘧啶通过抑制胸苷合成酶,从而抑制 DNA 合成而发挥抗肿瘤活性。Asleh 等^[16]研究表明,基于辅助蒽环类紫杉烷的化疗方案中有卡培他滨的无复发生存时间有明显改善。

艾立布林在近年来也被用于转移性乳腺癌治疗,该药是一种非紫杉烷类微管动力学抑制剂,该药通过抑制微管生长与聚合,从而抑制肿瘤细胞有丝分裂,进而抑制肿瘤细胞生长。研究表明,在转移性乳腺癌治疗用药中,艾立布林发挥了显著效果^[17-19]。Lee 等^[20]将艾立布林与依维莫司联用于已接受 ≥ 4 种化疗方案的 TNBC 患者,中位 OS 为 8.3 个月,中位进展时间为 2.6 个月。

1.2 靶向治疗药物

1.2.1 多聚 ADP 核糖聚合酶[poly(ADP-ribose) polymerase, PARP]抑制剂 PARP 是具有修复损伤 DNA 链功能的核蛋白。*BRCA* 是具有抑制肿瘤发生作用的基因,当 *BRCA* 基因发生突变或缺失时,修复肿瘤细胞损伤的 DNA 工作只能由 PARP 完成^[21]。如上文所示,在 TNBC 患者中约有 25%存在 *BRCA 1/2* 基因突变^[14],对于该类肿瘤细胞来说,PARP 变得至关重要,因此可将 PARP 作为治疗靶点。常用 PARP 抑制剂有奥拉帕尼、他拉唑帕尼和维利帕尼等。奥拉帕尼是第一个被 FDA 批准应用于临床的 PARP 抑制剂, Yonemori 等^[22]将奥拉帕尼与艾立布林联用于晚期或 mTNBC 患者,发现其具有明

显抗肿瘤活性;Lee 等^[23]将奥拉帕尼与卡铂联用于 mTNBC 患者也发现相似作用。Sharma 等^[24]将 248 例 mTNBC 患者根据是否有 *BRCA* 突变分为 3 组: *gBRCA*+组 37 例、*BRCA*-like 组 101 例、非 *BRCA* 组 110 例,比较顺铂+维利帕尼在 3 组中的疗效。在 *gBRCA*+组中,与安慰剂组相比,维利帕尼组 PFS 更好($HR=0.64, P=0.26$);在 *BRCA*-like 组中,与安慰剂组相比,维利帕尼组改善了中位 PFS(4.3 与 5.7 个月, $HR=0.58, P=0.023$),中位 OS 也更好(12.1 与 13.7 个月, $HR=0.66, P=0.14$)和更好的客观缓解率(objective response rate, ORR)(35%与 45%, $P=0.38$);而非 *BRCA* 组未显示维利帕尼对 PFS 的益处($HR=0.85, P=0.43$)。这表明,对于 *BRCA* 样晚期 TNBC 患者治疗,在顺铂中加入维利帕尼可显著改善 PFS 和 OS。

1.2.2 血管生成类药物 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)是血管生成的关键影响因素,与肿瘤细胞侵袭、迁移有密切关系,利用 VEGF 和 VEGFR 抑制剂可减少血管生成,进而抑制肿瘤生长、转移^[25]。在 TNBC 中,VEGF 和 VEGFR 被高表达,因此 VEGF 和 VEGFR 可作为治疗靶点。常用 VEGF 抑制剂为贝伐单抗和阿帕替尼。贝伐单抗是 2004 年被 FDA 批准的第一个靶向血管生成的抑制剂,是一种人源化重组单克隆抗体^[26]。Fasching 等^[27]分别对有或无 *BRCA* 1/2 突变的 TNBC 患者联用标准新辅助化疗和贝伐单抗时, pCR 率分别为 61.5%和 35.6%($P=0.004$),该结果与未联用贝伐单抗的 pCR 率分别为 50%和 31.5%($P=0.001$)相比较^[27]。阿帕替尼常用于多线治疗后的晚期或 mTNBC 患者, Li 等^[28]将 44 例已接受 ≥ 1 种化疗方案的晚期 TNBC 患者分为 2 组,进行阿帕替尼和卡培他滨联用与单用卡培他滨疗效的比较,联用组 PFS 为 5.5 个月,高于仅用卡培他滨组 3.5 个月的 PFS($P=0.001$),并且,联用组的 ORR 为 40.9%,疾病控制率(disease control rate, DCR)为 68.2%,均优于卡培他滨组的 13.4%, 31.8%($P=0.042$)。另外,阿帕替尼可提高 TNBC 细胞对化疗药物阿霉素(多柔比星)的敏感性^[29],增强顺铂抑制 TNBC 细胞增殖、迁移和侵袭的活性^[30]。

1.2.3 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)抑制剂 EGFR 过表达与肿瘤细

胞的发生、增殖、组织浸润、转移、凋亡等密切相关,除此之外 EGFR 的过表达与化疗耐药、肿瘤大小以及预后不良也有关系^[31],与其他非 TNBC 的乳腺癌相比, TNBC 中的 EGFR 表达明显更高,表达量高达 52%~54%^[32],因此 EGFR 也成为 TNBC 靶向治疗的重要靶标。常用的 EGFR 抑制剂有西妥昔单抗、吉非替尼、帕尼单抗、厄洛替尼以及索拉菲尼等。刘继瑛等^[33]将 84 例 TNBC 患者均分为 2 组,联合组在化疗组的基础上增加西妥昔单抗用药,结果表明,联合组有效率(76.19%)高于化疗组(59.52%)($P<0.05$),并且,治疗期间,联合组的不良反应低于化疗组,总体生存率为 81.0%(34/42),高于化疗组的 59.50%(25/42)($P<0.05$)。Yardley 等^[34]利用帕尼单抗联合吉西他滨和卡铂对 mTNBC 患者进行联合用药,71 例患者接受治疗后,在中位随访时间为 11 个月时,中位 PFS 为 4.4 个月,客观反应率为 42%(1 个完全反应, 29 个部分反应)。

1.2.4 雄激素受体(androgen receptor, AR)拮抗剂 AR 是一种核类固醇激素受体,它可以刺激或抑制细胞增殖和凋亡。在 TNBC 患者中 AR 表达率为 10%~50%,且 AR 对 TNBC 细胞具有增殖作用^[35-36]。常见的 AR 拮抗剂有比卡鲁胺、恩杂鲁胺和 Enobosarm(GTx-024)等。Traina 等^[37]利用恩杂鲁胺对 118 例晚期 AR 阳性的 TNBC 患者进行用药治疗,其中 78 例患者为可评估亚组(IHC 确定 AR 表达 $\geq 10\%$),结果显示,第 16 周的 CBR 为 25%,在可评估亚组中为 33%,中位 PFS 为 2.9 个月,可评估亚组为 3.3 个月。中位 OS 为 12.7 个月,在可评估亚组中为 17.6 个月,说明该药具有临床活性,对晚期 AR 阳性 TNBC 患者具有良好的耐受性。Yuan 等^[38]利用 Enobosarm 和帕博利珠单抗对 AR 阳性的 mTNBC 患者进行联合用药,共 16 例患者,其中 1 个完全反应、1 个部分反应、2 个病情稳定以及 14 个进行性疾病。中位随访时间为 24.9 个月, PFS 为 2.6 个月, OS 为 25.5 个月。

值得注意的是,是否可将 AR 作为预后指标存在较大争议,近来有研究表明,将 AR 作为预后指标与多种因素相关,例如 TNBC 分子亚型(尤其是非 LAR 亚型)的比例,以及 AR 生物学的其他隐性修饰因子等^[39]。

1.2.5 抗人滋养层细胞表面抗原 2(human trophoblast cell-surface antigen 2, Trop-2)的抗体偶

联药物 Trop-2 是一种跨膜糖蛋白,它与肿瘤细胞的生长、增殖、转移以及锚定非依赖性生长有密切关联。作为治疗靶点, Trop-2 的组织表达局限性使得治疗的毒性降低,这是其作为治疗靶点的优势。相对于其他非 TNBC 的乳腺细胞来说, Trop-2 在 TNBC 细胞中高表达。Sacituzumab Govitecan-hziy,是首个 FDA 批准的用于治疗已接受 ≥ 2 种疗法的 mTNBC 的抗 Trop-2 的抗体偶联药物,由 DNA topoisomerase I 抑制剂 SN-38(伊立替康盐酸盐)与人源化抗 Trop-2 单克隆抗体 hRS7 IgG1 κ 偶联而成,可使肿瘤细胞 DNA 断裂,抑制 DNA 合成。Stirrups^[40]将该药用于 108 例 mTNBC 患者,在中位随访时间为 9.7 个月,患者 ORR 为 33.3%,中位缓解持续时间为 7.7 个月,中位 PFS 为 5.5 个月,中位 OS 为 13 个月,临床收益率(客观缓解+疾病稳定率)为 45.4%。

除了上述靶向治疗药物外,还有周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)抑制剂,常用的有阿贝西利、曲拉西利、Dinaciclib 等;PI3K-AKT-mTOR 通路抑制剂,常用的有 Taselesib、BKM120、Ipatasertib 以及依维莫司等;CHK1 抑制剂(LY2880070)和 WEE1 抑制剂(AZD1775)等,在治疗 TNBC 上,这些药物大部分还处于临床试验的第二阶段。

1.3 免疫治疗药物

正常情况下,在肿瘤发生早期,免疫系统在识别外来抗原后,激活细胞毒性 T 细胞, T 细胞可识别肿瘤抗原并杀死肿瘤细胞。当细胞程序性死亡受体-1(programmed cell death-1, PD-1)与细胞程序性死亡配体-1(programmed death ligand 1, PD-L1)结合,可使肿瘤细胞逃脱 T 细胞介导的免疫监视发生免疫逃逸,通过免疫检查点抑制剂阻断 PD-L1 和 PD-1 相互作用可重新激活肿瘤浸润淋巴细胞^[41-42]。在 TNBC 患者中约 20%的 TNBC 表达 PD-L1,并且 PD-L1 基因在 TNBC 中的表达明显高于非 TNBC($P<0.001$)^[43]。目前可用治疗 TNBC 的免疫检查点抑制剂有帕博利珠单抗、阿替利珠单抗、度伐利尤单抗以及阿维单抗等。

对于不可切除、局部晚期、转移性且 PD-L1 阳性的 TNBC 患者, FDA 批准的首个免疫:阿替利珠单抗与白蛋白结合型紫杉醇(Nab-紫杉醇)联合用药^[44]。IMpassion130 研究^[45]表明,阿替利珠单抗与 Nab-紫杉醇联用组 PD-L1 阳性患者的中位

OS 为 25 个月,中位 PFS 为 7.5 个月,而安慰剂+Nab-紫杉醇组的中位 OS 为 15.5 个月,中位 PSF 为 5.0 个月。IMpassion031 研究^[46]表明,在早期 TNBC 患者中,无论 PD-L1 状态如何,阿替利珠单抗与化疗药物联合疗法的均可提高 pCR 率,且该疗法具有安全性。

帕博利珠单抗是 2020 年 FDA 批准适用于不可切除的局部复发性或转移性 TNBC 患者的新免疫治疗药物。KEYNOTE-012、KEYNOTE-086、KEYNOTE-119 研究表明^[47-49]帕博利珠单抗单药在治疗已接受 ≥ 1 种疗法的 mTNBC 患者时,具有明显的抗肿瘤活性和可控的安全性。在 KEYNOTE-355 研究中^[50],对于未接受过治疗的局部复发性不可手术或 mTNBC 患者,探究帕博利珠单抗联用化疗疗法的临床疗效,结果显示,与安慰剂+化疗组相比,联用组显著降低了患者疾病进展时间和死亡风险,延长了 PFS 时间,进一步支持帕博利珠单抗+化疗联合用药可作为 mTNBC 患者的一线用药。

1.4 中药、中成药

大部分化疗药物的不良反应都很大,利用中药辅助治疗,可以降低化疗药物的不良反应发生率,促进机体康复。目前可用于治疗 TNBC 的中成药主要有槐耳颗粒、复方红豆杉胶囊。张滕等^[51]探究了槐耳颗粒对晚期 TNBC 患者的疗效,30 例晚期 TNBC 患者仅接受化疗为化疗组,30 例晚期 TNBC 患者在化疗组基础上增加口服槐耳颗粒为联用组,经过 2 周的化疗后,联用组的 DCR 和 ORR 均高于化疗组($P<0.05$)。肖锡岗^[52]探究了复方红豆杉胶囊对 II-III 期 TNBC 患者的疗效,化疗组 40 例患者进行常规化疗,联用组 41 例患者在化疗的基础上联合口服复方红豆杉胶囊,连续观察 5 年,联用组总有效率为 92.68%,明显高于化疗组的 72.50%。王鹏飞^[53]在联用复方红豆杉胶囊的同时还联用了复方斑蝥胶囊对 60 例 TNBC 患者也进行了相似的对比试验,随访 5 年,联用组的 ORR 为 66.67%,高于化疗组的 36.67%($P<0.05$),复发转移率 6.67%及不良反应总发生率仅为 16.67%,远低于化疗组的 26.67%,40.00%($P<0.05$)。

除了中成药,还有部分中药复方也对预防术后复发和转移具有积极作用。罗楚凡等^[54]将菱慈散结方(基础方:瓜蒌皮、山慈菇、猫爪草、蒲公英、生牡蛎、玫瑰花、红花、生黄芪、淫羊藿、

升麻、生甘草)用于防治 TNBC 复发转移,将 124 例接受术后完成放化疗的 TNBC 患者是否接受慈散结方随机分为结方组和对照组各 62 例。中位随访时间为 46 个月,结方组复发转移率为 14.5%,低于对照组的复发转移率 58.1%($P<0.01$),无病生存率(85.48%)及总生存率(98.31%)均优于对照组的 37.66%, 90.05%($P<0.01$)。张轩绮^[55]和宋小青等^[56]的研究表明,柴胡疏肝散加减方(基础方:柴胡、川芎、白英、云芝、陈皮、枳壳、芍药、白花蛇舌草)能有效提高术后 TNBC 患者总生存率、生存质量,降低致死率。除了上述中药复方,还有黄芪解毒汤加减方^[57]、温肾潜阳汤加减方^[58]等也发挥相似作用。

2 TNBC 用药策略

TNBC 细胞由于其特殊性,目前尚无针对该肿瘤的具体治疗策略。当 TNBC 采用常规治疗方法进行治疗时,通常会导致全身性复发,因此目前临床上的用药策略常常为联合用药。

现阶段针对 TNBC 的常规化疗方案为新辅助疗法,有:AT(蒽环类药物+紫杉醇)、AC(蒽环类药物+环磷酰胺)、AC-T(蒽环类药物+环磷酰胺+紫杉醇),近年发现铂类化学疗法^[5]在局部晚期 TNBC 和 mTNBC 治疗中具有显著效果,铂类化疗药物也常被作为新辅助疗法的基础药物。大部分 TNBC 患者接受新辅助治疗时,容易产生耐药性,或者患者本身就对化疗药物具有耐药性,因此,结合个体差异,在化疗药物的基础上替换或增加靶向药物、免疫治疗药物会带来不错的效果。

当晚期 TNBC 患者对蒽环类药物+紫杉醇方案产生耐药性后,可静脉注射联用卡培他滨+伊沙匹隆进行化疗^[59]。对于早期或晚期、转移性且 PD-L1 阳性的 TNBC 患者,利用阿替利珠单抗+Nab-紫杉醇联合阿霉素+环磷酰胺或阿替利珠单抗+Nab-紫杉醇可显著延长患者的 PFS,并具有可接受安全性^[60-61]。曲拉西利是一种细胞 CDK4/6 抑制剂,与吉西他滨+卡铂联用于治疗 mTNBC 患者,可显著提高患者的 OS 和 PFS^[62-63]。CDKs 抑制剂 Dinaciclib 被用于增强 TNBC 患者对磷酸肌醇 3 激酶抑制剂 Buparlisib 或 PARP 抑制剂维利帕尼和奥拉帕尼的敏感性^[64-65]。艾立布林与依维莫司联合用药可用于治疗已用 ≥ 4 种化疗法的 mTNBC 患者^[20]。当已接受 ≤ 2 种化疗方案的 mTNBC 患者接受艾立布林与帕博利珠单抗联合

用药治疗后,ORR 得到改善,PFS、OS 更长^[66]。口服 AKT 抑制剂 Ipatasertib 联合紫杉醇用于治疗局部晚期或 mTNBC 患者,相比于仅接受紫杉醇治疗的患者来说,前者的 PFS 更长^[67]。

3 药物开发和用药策略的趋势

早期 TNBC 患者对新辅助疗法都有一定的敏感性,但大部分患者在最初的 5 年中复发或发展为致命的转移性疾病的概率更大^[68-69]。其中耐药性和药物不良反应是治疗恶性肿瘤的重要瓶颈。

目前 TNBC 耐药性的产生机制有多种可能,包括:ABC 转运蛋白介导的药物流出^[70]、肿瘤干细胞的存在^[71](可由 TGF- β 通路的激活^[72]、Notch 信号传导^[73]等介导产生)、缺氧(组织供氧不足)^[74-75]、避免细胞凋亡^[76]、微小 RNA 调控^[77-78],以及一些复杂的信号通路^[79-80]介导调控等。这对于传统药物开发而言是难以逾越的障碍和挑战。

但是近年来随着基因组学、转录组学、蛋白质组学的发展,TNBC 肿瘤细胞微环境逐渐清晰,越来越多的肿瘤标记物被发现,针对各个关键靶点开发抑制剂或激活剂将会成为新趋势,靶向治疗药物和免疫治疗药物将会成为 TNBC 治疗药物的开发方向。

其次,解决药物不良反应的更好办法是将药物直接靶向肿瘤部位,纳米技术近几年在肿瘤治疗上发挥了关键作用^[81],根据 TNBC 肿瘤的生物标志物,将对应的配体附着在包裹药物的纳米颗粒,进入体内后直接与肿瘤过表达的受体结合,达到杀伤肿瘤细胞的效果,目前已经批准了部分用于治疗 TNBC 患者的纳米药物,例如:脂质体阿霉素、Nab-紫杉醇、聚乙二醇天冬酰胺酶等,除此之外 siRNA, miRNA 以及适体的研究也有助于 TNBC 的治疗^[82]。

同时,TNBC 具有 6 种不同的分子亚型,这些问题给 TNBC 治疗也带来了很大的挑战,因此对 TNBC 的治疗采用常规新辅助疗法以外,联合用药策略以及开发更多先进疗法是必不可少的。

4 总结

TNBC 是一种高度侵袭性和异质性的乳腺癌亚型,它所带来的临床挑战仍然是一大问题,除了上述药物外,还有很多药物也在进行相关临床试验,随着免疫学、分子生物学、计算机科学以及纳米技术的发展,未来将会实现 TNBC 患者的个性化用药策略,解决 TNBC 难治疗的难题。

REFERENCES

- [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] AKRAM M, IQBAL M, DANİYAL M, et al. Awareness and current knowledge of breast cancer[J]. *Biol Res*, 2017, 50(1): 33.
- [3] WAKS A G, WINER E P. Breast cancer treatment: A review[J]. *JAMA*, 2019, 321(3): 288-300.
- [4] AL-MAHMOOD S, SAPIEZYNSKI J, GARBUZENKO O B, et al. Metastatic and triple-negative breast cancer: Challenges and treatment options[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2018, 8(5): 1483-1507.
- [5] LEBERT J M, LESTER R, POWELL E, et al. Advances in the systemic treatment of triple-negative breast cancer[J]. *Curr Oncol*, 2018, 25(Suppl 1): S142-S150.
- [6] 胡夕春, 张剑, 陈德滇, 等. 中国蒽环类药物治疗乳腺癌专家共识[J]. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(3): 120-125.
- [7] 彭晓燕. 转移性三阴性乳腺癌的治疗进展[J]. *中国医药科学*, 2019, 9(16): 56-58.
- [8] PURI A, REDDY T P, PATEL T A, et al. Metastatic triple-negative breast cancer: Established and emerging treatments[J]. *Breast J*, 2020, 26(9): 1793-1796.
- [9] NARUI K, ISHIKAWA T, SHIMIZU D, et al. Anthracycline could be essential for triple-negative breast cancer: A randomised phase II study by the Kanagawa Breast Oncology Group (KBOG) 1101[J]. *Breast*, 2019(47): 1-9.
- [10] XU Y L, YAO R, LI J, et al. FOXC1 overexpression is a marker of poor response to anthracycline-based adjuvant chemotherapy in sporadic triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 79(6): 1205-1213.
- [11] LI Q, WANG J N, MU Y X, et al. Dose-dense paclitaxel plus carboplatin vs. epirubicin and cyclophosphamide with paclitaxel as adjuvant chemotherapy for high-risk triple-negative breast cancer[J]. *Chin J Cancer Res*, 2020, 32(4): 485-496.
- [12] POGGIO F, BRUZZONE M, CEPPI M, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(7): 1497-1508.
- [13] WANG D, FENG J F, XU B. A meta-analysis of platinum-based neoadjuvant chemotherapy versus standard neoadjuvant chemotherapy for triple-negative breast cancer[J]. *Future Oncol*, 2019, 15(23): 2779-2790.
- [14] CAMELO O, SILVA C, CAMELO F, et al. The effect of neoadjuvant platinum-based chemotherapy in BRCA mutated triple negative breast cancers-systematic review and meta-analysis[J]. *Hered Cancer Clin Pract*, 2019(17): 11.
- [15] WANG N, LI K, HUANG W F, et al. Efficacy of platinum in advanced triple-negative breast cancer with germline BRCA mutation determined by next generation sequencing[J]. *Chin J Cancer Res*, 2020, 32(2): 149-162.
- [16] ASLEH K, BRAUER H A, SULLIVAN A, et al. Predictive biomarkers for adjuvant capecitabine benefit in early-stage triple-negative breast cancer in the FinXX clinical trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(11): 2603-2614.
- [17] PARK Y H, IM S A, KIM S B, et al. Phase II, multicentre, randomised trial of eribulin plus gemcitabine versus paclitaxel plus gemcitabine as first-line chemotherapy in patients with HER2-negative metastatic breast cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2017(86): 385-393.
- [18] TWELVES C, ANTHONY A, SAVULSKY C I, et al. A phase 1b/2, open-label, dose-escalation, and dose-confirmation study of eribulin mesilate in combination with capecitabine[J]. *Br J Cancer*, 2019, 120(6): 579-586.
- [19] HAYASHIDA T, JINNO H, MORI K, et al. Phase II trial of eribulin mesylate as a first- or second-line treatment for locally advanced or metastatic breast cancer: A multicenter, single-arm trial[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 701.
- [20] LEE J S, YOST S E, BLANCHARD S, et al. Phase I clinical trial of the combination of eribulin and everolimus in patients with metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*, 2019, 21(1): 119.
- [21] DONG G L, ZHAO W P, TONG Z S. Advances in targeted therapy for triple-negative breast cancer[J]. *Chin J Clin Oncol(中国肿瘤临床)*, 2019, 46(12): 649-652.
- [22] YONEMORI K, SHIMOMURA A, YASOJIMA H, et al. A phase I/II trial of olaparib tablet in combination with eribulin in Japanese patients with advanced or metastatic triple-negative breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes[J]. *Eur J Cancer*, 2019(109): 84-91.
- [23] LEE J M, HAYS J L, CHIOU V L, et al. Phase I/Ib study of olaparib and carboplatin in women with triple negative breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(45): 79175-79187.
- [24] SHARMA P, RODLER E, BARLOW W E, et al. Results of a phase II randomized trial of cisplatin +/- veliparib in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) and/or germline BRCA-associated breast cancer (SWOG S1416)[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_Suppl): 1001.
- [25] 苏适, 韩美欣, 高婷婷, 等. 血管内皮生长因子抑制剂的研究进展[J]. *赤峰学院学报: 自然科学版*, 2018, 34(5): 60-61.
- [26] TOUYZ R M, HERRMANN J. Cardiotoxicity with vascular endothelial growth factor inhibitor therapy[J]. *NPJ Precis Oncol*, 2018(2): 13.
- [27] FASCHING P A, LOIBL S, HU C L, et al. BRCA1/2 mutations and bevacizumab in the neoadjuvant treatment of breast cancer: Response and prognosis results in patients with triple-negative breast cancer from the GeparQuinto study[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(22): 2281-2287.
- [28] LI Y H, ZHOU Y, WANG Y W, et al. Comparison of apatinib and capecitabine (Xeloda) with capecitabine (Xeloda) in advanced triple-negative breast cancer as third-line therapy: A retrospective study[J]. *Medicine*, 2018, 97(36): e12222.
- [29] TANG D B, MA J L, CHU Z, et al. Apatinib-induced NF- κ B inactivation sensitizes triple-negative breast cancer cells to doxorubicin[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(7): 3741-3753.
- [30] GAO Z Y, SHI M H, WANG Y P, et al. Apatinib enhanced anti-tumor activity of cisplatin on triple-negative breast cancer through inhibition of VEGFR-2[J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(7): 152422.
- [31] NEDELJKOVIĆ M, DAMJANOVIĆ A. Mechanisms of chemotherapy resistance in triple-negative breast cancer-how we can rise to the challenge[J]. *Cells*, 2019, 8(9): 957.

- [32] SI Y N, XU Y X, GUAN J, et al. Anti-EGFR antibody-drug conjugate for triple-negative breast cancer therapy[J]. Eng Life Sci, 2020, 21(1/2): 37-44.
- [33] 刘继琐, 钱广明, 邢芳. 西妥昔单抗联合化疗治疗三阴性乳腺癌的效果观察[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(6): 112-113.
- [34] YARDLEY D A, WARD P J, DANIEL B R, et al. Panitumumab, gemcitabine, and carboplatin as treatment for women with metastatic triple-negative breast cancer: A sarah cannon research institute phase II trial[J]. Clin Breast Cancer, 2016, 16(5): 349-355.
- [35] GERRATANA L, BASILE D, BUONO G, et al. Androgen receptor in triple negative breast cancer: A potential target for the targetless subtype[J]. Cancer Treat Rev, 2018(68): 102-110.
- [36] GIOVANNELLI P, DI DONATO M, GALASSO G, et al. The androgen receptor in breast cancer[J]. Front Endocrinol: Lausanne, 2018(9): 492.
- [37] 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.
- [38] YUAN Y, LEE J S, YOST S E, et al. A phase II clinical trial of pembrolizumab and enobosarm in patients with androgen receptor-positive metastatic triple-negative breast cancer[J]. Oncologist, 2021, 26(2): 99-e217.
- [39] BHATTARAI S, KLIMOV S, MITTAL K, et al. Prognostic role of androgen receptor in triple negative breast cancer: A multi-institutional study[J]. Cancers, 2019, 11(7): 995.
- [40] STIRRUPS R. Sacituzumab govitecan-hziy for triple-negative breast cancer[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(4): e194.
- [41] TELLI M L, STOVER D G, LOI S, et al. Homologous recombination deficiency and host anti-tumor immunity in triple-negative breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2018, 171(1): 21-31.
- [42] LI C W, LIM S O, CHUNG E M, et al. Eradication of triple-negative breast cancer cells by targeting glycosylated PD-L1[J]. Cancer Cell, 2018, 33(2): 187-201.e10.
- [43] MITTENDORF E A, PHILIPS A V, MERIC-BERNSTAM F, et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer[J]. Cancer Immunol Res, 2014, 2(4): 361-370.
- [44] 生物谷. 重磅! FDA 批准首个治疗三阴性乳腺癌的免疫治疗方案[J]. 现代医院, 2019(3): 468.
- [45] SCHMID P, ADAMS S, RUGO H S, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 379(22): 2108-2121.
- [46] HARBECK N, ZHANG H, BARRIOS C H, et al. LBA11 IMpassion031: Results from a phase III study of neoadjuvant (neoadj) atezolizumab + chemotherapy in early triple-negative breast cancer (TNBC)[J]. Ann Oncol, 2020(31): S1144.
- [47] NANDA R, SPECHT J, DEES C, et al. Abstract P6-10-03: KEYNOTE-012: Long-lasting responses in a phase Ib study of pembrolizumab for metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC)[C]//Poster Session Abstracts. American Association for Cancer Research, 2017.
- [48] 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.
- [49] WINER E P, LIPATOV O, IM S A, et al. Association of tumor mutational burden (TMB) and clinical outcomes with pembrolizumab (pembro) versus chemotherapy (chemo) in patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) from KEYNOTE-119[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(15_Suppl): 1013.
- [50] CORTES J, CESCONE 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]. The Lancet, 2020, 396(10265): 1817-1828.
- [51] ZHANG M, ZHANG C Y, CHEN S Y. Inhibition of Huaier granules combined with chemotherapy on advanced triple negative breast cancer and effect of tumor angiogenesis[J]. Inn Mong Med J(内蒙古医学杂志), 2020, 52(10): 1169-1171.
- [52] XIAO X G. Compound Hongdoushan capsule in treating triple-negative breast cancer for 41 cases[J]. Chin Med Mod Distance Educ China(中国中医药现代远程教育), 2017, 15(5): 96-97.
- [53] 王鹏飞. 复方斑蝥胶囊联合复方红豆杉方加减治疗三阴性乳腺癌临床观察[J]. 光明中医, 2018, 33(10): 1435-1437.
- [54] LUO C F, LIU N Y, ZHANG J, et al. Clinical study on prevention and treatment of triple negative breast cancer recurrence and metastasis by Louci Sanjie formula[J]. Beijing J Tradit Chin Med(北京中医药), 2020, 39(10): 1022-1027.
- [55] 张轩绮. 柴胡疏肝散加减方治疗三阴性乳腺癌的临床研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(95): 177-178.
- [56] SONG X Q, LUO X L. Clinical observation of chaihushugan decoction in treatment of three negative breast cancer[J]. Hubei J Tradit Chin Med(湖北中医杂志), 2016, 38(4): 8-10.
- [57] 肖洒, 刘丽芳, 丁玲, 等. 黄芪解毒汤抗三阴性乳腺癌术后复发转移临床疗效观察[J]. 四川中医, 2017, 35(1): 153-155.
- [58] 龙鑫, 张智敏. 温肾潜阳汤防治三阴性乳腺癌复发转移的临床疗效观察[J]. 四川中医, 2016, 34(8): 203-205.
- [59] MEDINA M A, OZA G, SHARMA A, et al. Triple-negative breast cancer: A review of conventional and advanced therapeutic strategies[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(6): 2078.
- [60] 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.
- [61] KANG C, SYED Y Y. Atezolizumab (in combination with nab-paclitaxel): A review in advanced triple-negative breast cancer[J]. Drugs, 2020, 80(6): 601-607.
- [62] O'SHAUGHNESSY J, WRIGHT G S, THUMMALA A, et al. Trilaciclib improves overall survival when given with gemcitabine/carboplatin (GC) in patients with metastatic triple negative breast cancer (mTNBC) in a randomized phase II trial[J]. Ann Oncol, 2019(30): v860-v861.
- [63] TAN A R, WRIGHT G S, THUMMALA A R, et al.

- Trilaciclib plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with metastatic triple-negative breast cancer: A multicentre, randomised, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(11): 1587-1601.
- [64] RAJPUT S, GUO F, SHUN L, et al. Abstract 1078: Dinaciclib overcomes resistance to BKM120 in triple negative breast cancer patient-derived xenograft models[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(13 Suppl): 1078. Doi: 10.1158/1538-7445.AM2017-1078.
- [65] JOHNSON S F, CRUZ C, GREIFENBERG A K, et al. CDK12 inhibition reverses de novo and acquired PARP inhibitor resistance in BRCA wild-type and mutated models of triple-negative breast cancer[J]. *Cell Rep*, 2016, 17(9): 2367-2381.
- [66] TOLANEY S M, KALINSKY K, KAKLAMANI V, et al. Abstract PD6-13: Phase 1b/2 study to evaluate eribulin mesylate in combination with pembrolizumab in patients with metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(4 Suppl): PD6-13. Doi: 10.1158/1538-7445.SABCS17-PD6-13.
- [67] 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.
- [68] CINKAYA A, AKIN M, SENGUL A. Evaluation of treatment outcomes of triple-negative breast cancer[J]. *J Cancer Res Ther*, 2016, 12(1): 150-154.
- [69] WANG D Y, JIANG Z, BEN-DAVID Y, et al. Molecular stratification within triple-negative breast cancer subtypes[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 19107.
- [70] NEDELJKOVIĆ M, TANIĆ N, PRVANOVIĆ M, et al. Friend or foe: ABCG2, ABCC₁ and ABCB₁ expression in triple-negative breast cancer[J]. *Breast Cancer*, 2021, 28(3): 727-736.
- [71] BROWN J M, WASSON M C D, MARCATO P. The missing Inc: The potential of targeting triple-negative breast cancer and cancer stem cells by inhibiting long non-coding RNAs[J]. *Cells*, 2020, 9(3): 763.
- [72] XU X D, ZHANG L, HE X G, et al. TGF- β plays a vital role in triple-negative breast cancer (TNBC) drug-resistance through regulating stemness, EMT and apoptosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 502(1): 160-165.
- [73] GIULI M V, GIULIANI E, SCREPANTI I, et al. Notch signaling activation as a hallmark for triple-negative breast cancer subtype[J]. *J Oncol*, 2019(2019): 1-15.
- [74] VAUPEL P. Hypoxia and aggressive tumor phenotype: Implications for therapy and prognosis[J]. *Oncologist*, 2008, 13(Suppl 3): 21-26.
- [75] LUO W B, WANG Y F. Hypoxia mediates tumor malignancy and therapy resistance[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019(1136): 1-18.
- [76] CAMPBELL K J, DHAYADE S, FERRARI N, et al. MCL-1 is a prognostic indicator and drug target in breast cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 19.
- [77] WU C, ZHAO A L, TAN T Z, et al. Overexpression of microRNA-620 facilitates the resistance of triple negative breast cancer cells to gemcitabine treatment by targeting DCTD[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(1): 550-558.
- [78] LIU M, GONG C, XU R Y, et al. microRNA-5195-3p enhances the chemosensitivity of triple-negative breast cancer to paclitaxel by downregulating EIF4A2[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2019(24): 47.
- [79] CHOI H J, HEO J H, PARK J Y, et al. A novel PI3K/mTOR dual inhibitor, CMG002, overcomes the chemoresistance in ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 153(1): 135-148.
- [80] KUO W Y, HWU L, WU C Y, et al. *STAT3*/NF- κ B-regulated lentiviral TK/GCV suicide gene therapy for cisplatin-resistant triple-negative breast cancer[J]. *Theranostics*, 2017, 7(3): 647-663.
- [81] GOLDBERG M S. Improving cancer immunotherapy through nanotechnology[J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(10): 587-602.
- [82] ALSHAER W, HILLAIREAU H, VERGNAUD J, et al. Aptamer-guided siRNA-loaded nanomedicines for systemic gene silencing in CD-44 expressing murine triple-negative breast cancer model[J]. *J Control Rel*, 2018(271): 98-106.

收稿日期: 2021-12-16

(本文责编: 沈倩)