

# 三阴性乳腺癌治疗模式及相关药物研究进展

刘永权<sup>1</sup>, 王霞<sup>2</sup>

<sup>1</sup>内蒙古医科大学第一临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

<sup>2</sup>内蒙古医科大学附属医院甲乳外科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年4月29日; 录用日期: 2024年5月24日; 发布日期: 2024年5月31日

## 摘要

乳腺癌的病理分型中, 三阴性乳腺癌(Triple negative breast cancer, TNBC)是一种具有高度侵袭性的分型, 往往在确诊时即表现出较高的组织学分级以及较差的预后。如今新辅助治疗(Neoadjuvant Chemotherapy, NAC)作为临床上TNBC的主要治疗措施之一, 其不仅一定程度上缓解了乳房和淋巴结区域的病变, 使缺乏手术条件的患者得以手术, 同时也显著改善了患者的长期预后。本文对三阴性乳腺癌患者常规治疗模式的选择以及化疗药物的进展等方面进行综述, 为临床上此类病人的诊治提供参考。

## 关键词

三阴性乳腺癌, 新辅助治疗, 病理完全缓解, 免疫治疗, 预后

# Research Progress of Treatment Modalities and Related Drugs for Triple Negative Breast Cancer

Yongquan Liu<sup>1</sup>, Xia Wang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The First Clinical Medical College of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

<sup>2</sup>Department of Thyroid and Breast Surgery, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Apr. 29<sup>th</sup>, 2024; accepted: May 24<sup>th</sup>, 2024; published: May 31<sup>st</sup>, 2024

## Abstract

Among the pathological subtypes of breast cancer, triple-negative breast cancer (TNBC) is a highly aggressive subtype, which often shows higher histological grade and poor prognosis at the time of

**diagnosis. At present, neoadjuvant therapy (NAC) is one of the main treatment measures for TNBC in clinical practice, which not only alleviates the lesions in the breast and lymph node regions to a certain extent, enables patients who lack surgical conditions to undergo surgery, but also significantly improves the long-term prognosis of patients. This article reviews the selection of conventional treatment modalities and the progress of chemotherapy drugs for TNBC patients, so as to provide reference for the clinical diagnosis and treatment of such patients.**

## Keywords

**Triple Negative Breast Cancer, Neoadjuvant Therapy, Pathological Complete Response, Immunotherapy, Prognosis**

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

乳腺癌是目前世界范围内女性最常见的恶性肿瘤, 根据相关研究数据, 2020 年全球有 210 万新发乳腺癌病例, 近 70 万人死于乳腺癌[1]。其中三阴性乳腺癌(TNBC)占有乳腺癌的 15%~20%, 是一种缺乏人表皮生长因子受体 2 (HER-2)、雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)表达的高度侵袭性肿瘤亚型[2]。相比于其他类型乳腺癌, TNBC 更易发于年轻患者, 且侵袭性以及远处转移率较高, 生存时间更短, 确诊后 5 年内的死亡率约为 40% [3]。

## 2. TNBC 的分子学分类

根据乳腺癌基因表达方式的不同, 即通过 ER、PR、HER-2 的表达情况将乳腺癌分为 Luminal A 型、Luminal B 型、HER-2 阳性型以及基底样型[4]。尽管三阴性乳腺癌与基底样型乳腺癌在临床表现上以及其他方面非常相似, 但两者并不完全等同。大约 75% 的 TNBC 是基底样的, 另外 25% 包含所有其他 mRNA 亚型。由于三阴性乳腺癌存在明显异质性, 且临床上暂无根治此疾病的标准方案, 因此可通过确定几种不同生物学途径和不同化疗敏感性的亚型来为 TNBC 的治疗提供更加个性化的方案。Lehmann 等人通过基因表达分析, 确定了不同的 TNBC 亚型, 包括基底样型 1 和基底样型 2 (BL1 和 BL2)、免疫调节型(IM)、间充质型(M)、间充质茎样型(MSL)和腔内雄激素受体(LAR)型, 每种亚型都显示出独特的生物学特性[5]。且由于肿瘤标本组织学变化的复杂性, Lehmann 在之后一项研究中[6], 采用组织病理学定向和激光捕获纤维切割来确定 IM 和 MSL 亚型的转录物分别来自浸润的淋巴细胞和肿瘤相关的基质细胞。因此, 考虑肿瘤环境中肿瘤环境中正常基质细胞和免疫细胞的转录产物, 将之前的 TNBC 六分型改为四分型, 即 BL1、BL2、M 和 LAR。各 TNBC 分子亚型对相同新辅助治疗方案的反应亦不相同, 有研究表明, TNBC 分子分型可成为新辅助化疗后达到病理完全缓解(pCR)状态的独立预后指标。Masuda 等人回顾性分析 130 例新辅助蒽环类和/或紫杉烷类药物治疗的 TNBC 患者, 结果发现, 不同 TNBC 分型间的病理完全缓解率显著不同, 其中, BL1 亚型的 PCR 反应率最高(52%), LAR 亚型为 10% [7]。尽管目前对于 TNBC 的分子亚型分类未有较明确的定义, 但 TNBC 各亚型之间不同表达特点以及不同化疗敏感性对以后探讨 TNBC 的治疗方案具有指导意义。

## 3. TNBC 治疗模式的特点

由于 TNBC 缺乏相应受体的表达, 使其对分子靶向治疗和内分泌治疗不敏感, 因此, 临床上对于早

期乳腺癌来说, 手术治疗仍是首选方案, 全身治疗依然以化疗为主[8] [9]。其中, 新辅助化疗(NAC)是一种手术前进行的全身化疗, 可降低肿瘤的分期, 满足患者想要保留乳腺的意愿, 同时改善了长期疗效[10]。在经过 NAC 治疗后, 达到 pCR 的患者预后显著改善, 5 年 DFS 分别为 89%, 而存在明显残余病灶的患者 5 年 DFS 为 62% [11]。尽管 TNBC 肿瘤侵袭性较高, 但经 NAC 仍有 40%~50% 的患者实现 pCR。这种先化疗后手术的治疗模式, 虽然化疗时间的先后不能改善患者生存, 但可通过 NAC 的疗效(是否 pCR)判断患者的预后, 另外通过探索优化 TNBC 新辅助化疗的方案, 提高 pCR 率, 是整体改善 TNBC 患者治疗效果的有效途径。目前, 新辅助化疗已被认定为 TNBC 的标准治疗方案。

## 4. TNBC 治疗药物的进展

### 4.1. 蒽环类/紫杉烷类

TNBC 对于细胞毒性药物较为敏感, 以蒽环类和紫杉类为基础的化疗方案已经常规应用于 TNBC 的新辅助治疗。且对比于其他类型乳腺癌, TNBC 对于蒽环类和紫杉类的化疗方案更为敏感[12]。一项回顾性试验中通过纳入 1118 例接受新辅助治疗的乳腺癌患者, 通过多变量分析 TNBC 患者的 pCR 率(22%) 高于非 TNBC 患者的 pCR 率(11%) [13]。在接受新辅助化疗后, TNBC 更易达到病理完全缓解。且在蒽环类药物的基础上联合紫杉类, 可进一步提高 TNBC 患者的 pCR 率。NSABP B-27 方案中, 将患者随机等分为三组, 所有患者术前每 21 天接受 4 个周期的 AC 治疗, 第 2 组患者同时增加 4 个周期的 T 治疗, 结果显示, 术前仅接受 AC 方案亚组患者的 pCR 率为 13%, 而接受 AC-T 亚组 pCR 率为 26% [14]。

白蛋白紫杉醇是一种新型的紫杉醇药物, 是一种以纳米技术构建, 以人血白蛋白为药物载体的颗粒型紫杉醇制剂[15]。相较于普通溶剂型紫杉醇, 白蛋白紫杉醇具有更好的抗肿瘤效能以及较低的不良反应[16]。Michael 等人通过收纳 1206 名乳腺癌病人, 并随机分为研究组和对照组, 分别给予每周一次的白蛋白紫杉醇和每周一次普通溶剂型紫杉醇, 治疗 12 周后再行四周期的表柔比星 + 环磷酰胺(EC), 在 275 例 TNBC 患者中, 白蛋白紫杉醇治疗的亚组 pCR 率为 48%, 而普通溶剂紫杉醇的 pCR 为 26%, 且研究组的 4 年 DFS 优于对照组[17]。因此在临床实践中, 因白蛋白紫杉醇可提高乳腺癌患者的治疗效果, 且药物的毒性反应较小, 可应用于新辅助治疗中并进一步推广。

### 4.2. 氟尿嘧啶类

卡培他滨是一种口服类氟尿嘧啶前药, 在胃肠道肿瘤患者的辅助化疗中颇有疗效, 且已被证实可应用于转移性乳腺癌的辅助化疗中[18]。对于卡培他滨的治疗效益, 在新辅助治疗后未达 pCR 的患者疗效似乎更好。Masuda 和 Lee 等人通过录入 910 名乳腺癌患者, 开展卡培他滨治疗残留癌疗效试验, 试验治疗均按照标准的术后治疗进行, 包括雌激素受体阳性患者的内分泌治疗以及是否需求放疗。术后, 分为口服卡培他滨组以及对照组。结果显示, 卡培他滨组的无病生存率高于对照组(82.8% vs 73.9%), 复发, 二次肿瘤或死亡的时长较对照组更长[19]。在 CIBOMA 试验中, 通过早期 TNBC 患者化疗后加或不加卡培他滨延长治疗分为两组, 对比两组患者预后差异, 结果显示, 增加卡培他滨延长治疗组并未表现出较对照组较显著的 DFS 改善, 5 年无病生存率分别为 79.6%、76.8%, 5 年生存率为 86.2%、85.9%, 然而进一步亚组分析显示, 对于非基底样型 TNBC 患者加用卡培他滨有明显的 DFS 改善, 5 年无病生存率为 82.6% vs 72.9% ( $P < 0.05$ ), 5 年生存率为 89.5% vs 79.6% ( $P < 0.05$ ) [20]。因此, 对于卡培他滨在 TNBC 新辅助治疗中的应用方案, 并非所有的 TNBC 患者均能获得不错的生存收益, 仍需要更多的临床试验来进行探索。

### 4.3. 铂类药物

铂类药物是一种 DNA 损伤剂类的非特异性化疗药, 通过与 DNA 发生结连, 扭曲 DNA 双螺旋结构,

造成单链断裂或双链断裂, 若未能有效修复, 最终将导致细胞死亡[21]。由于 BRCA 1/2 (乳腺癌易感基因 1/2) 在 DNA 修复中起重要作用, 因此存在 BRCA 1/2 突变的乳腺癌患者对铂类药物应该更为敏感。Byrski 等人的一项研究中[22] 容纳了 102 例 TNBC 患者, 通过其治疗方案的不同进行分组, 最终结果显示, 接受顺铂单药治疗的患者 pCR 率为 83%, 而接受 CMF (环磷酰胺 + 甲氨蝶呤 + 氟尿嘧啶) 方案 pCR 率为 7%, AT (多柔比星 + 多西他赛) 方案为 8%。证明铂类单药在 TNBC 新辅助治疗中有较好的有效性。为了进一步探索铂类药物应用于新辅助治疗中的效益, 一些临床试验在标准化疗方案中加入铂类药物, CEICAM 2006-03S 试验[23] 纳入 94 名 TNBC 患者, 根据是否在 AC-T 方案的第二序列治疗中加入卡铂, 分为实验组和标准组, 结果显示: 两组之间并没有明显的 pCR 差异(30% vs 35%)。然而在 GeparSixto 试验中: 收集 315 名 TNBC 患者分为两组, 随机给予紫杉醇 + 多柔比星 + 贝伐珠单抗以及是否加入卡铂, 结果显示 157 例未加入卡铂治疗的患者 pCR 率为 36.9%, 158 例加入卡铂治疗的患者 pCR 率为 53.2% [24]。在另外一项研究中, 通过给予不同分组不同的方案, 即分别接受常规的 AC-T, AC-T 联合卡铂、AC-T 联合贝伐珠单抗以及 AC-T 联合卡铂和贝伐珠单抗, 结果显示在加入卡铂的治疗组, pCR 较其他组明显提高, 但同时在加入卡铂治疗组中, 不良反应 3/4 级中性粒细胞减少和 3/4 级腹泻发生率明显增加[25]。

另外, 有一些研究尝试将铂类药物代替蒽环类药物加入到 TNBC 的新辅助治疗中。Zhang 等人[26] 通过一项小样本试验, 将卡铂 + 紫杉醇治疗组与表柔比星 + 紫杉醇治疗组进行比较, 结果显示卡铂组患者的 pCR 率明显高于常规组(38.6% vs 14.0%), 治疗不良反应的发生率无明显差异。在一项多中心对照试验中[27], 来自中国的 6 个参与中心, 共随机纳入 88 名患者, 等分为 DCb 治疗组(多西他赛 + 卡铂) 以及 EC-D 组(蒽环类 + 环磷酰胺 + 多西他赛), 经过周期治疗后, 结果显示 DCb 组的患者 pCR 率为 61.4%, 而 EC-D 组为 38.6%, 差异为 22.8%。证实卡铂替代蒽环类药物在新辅助治疗中可以表现出更大的获益。且在两组之间 3/4 级血小板减少不良反应的发生率相似。

以上, 将铂类药物加入 TNBC 患者新辅助治疗方案中取得了较为不错的临床效益。2020 年美国国家综合癌症网络(National comprehensive cancer network, NCCN) 发布的乳腺癌实践指南首次正式将铂类药物引入 TNBC 新辅助治疗[28]。然而是否能通过筛选特异性标志物来判断铂类药物的真正获益人群, 以及如何减少铂类药物的不良反应发生率, 仍然需要大量的前瞻性研究来进行探索。

#### 4.4. 免疫治疗

由于 TNBC 独特的基因表达机制, 目前最常用的全身治疗方式主要为化疗, 然而部分患者在化疗结束后往往在短时间内即出现复发, 预后较差[29]。近期有研究发现, 相较于其他分型的乳腺癌, TNBC 的肿瘤微环境中肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)和肿瘤相关巨噬细胞(TAMs), 以及程序性死亡配体 1 (PD-L1) 表达水平更高, 提示 TNBC 可能对免疫疗法有着不错的敏感性[30]。目前较多的研究着重于探索 PD-1/PD-L1 信号通路在 TNBC 免疫治疗的作用。PD-1 主要存在于免疫相关细胞, 参与人体的免疫反应, 同时 PD-1 可以与肿瘤细胞表面的 PD-L1/PD-L2 结合, 从而使肿瘤细胞实现免疫逃逸[31] [32]。因此通过应用免疫检查点抑制剂(ICIs) 阻断免疫检查点, 可提高肿瘤相关巨噬细胞的吞噬效能, 从而减缓肿瘤的生长。在 TNBC 新辅助化疗中加入免疫疗法已取得的初步成效。在 KEYNOTE-173 研究中, 总 8 个国家的 19 个中心招募了 60 名患者, 研究者将帕博利珠单抗(pembrolizumab) 加入到常规新辅助化疗方案中, 以评估其疗效, 其中帕博利珠单抗 + 卡铂亚组取得了较好的疗效[33]。同时, 在 I-SPY2 研究中[34], 通过将帕博利珠单抗加入到新辅助化疗中作为实验组, 与传统方案相比较, 结果显示加入帕博利珠单抗的实验组患者 pCR 率提高了 38% (60% vs 22%)。同样, 在 KRYNOTE-522 研究[35], 研究人员通过对比研究组(每 3 周 4 个周期的帕博利珠单抗 + 紫杉醇 + 卡铂) 和安慰剂组(安慰剂以及每 3 周加紫杉醇和卡铂), 两组患者均接受阿霉素 + 环磷酰胺治疗, 结果显示研究组患者的 pCR 率为 64.8%, 安慰剂组为 51.2%, 治疗差异



为 13.6 个百分点。诸多研究均表明, 在常规化疗方案中联合免疫治疗, 一定程度上提高了 TNBC 患者的生存获益。2021 年 CSCO 指南中, 常规化疗方案联合 ICIs 已被定为三阴性乳腺癌患者新辅助治疗的 II 级推荐。尽管如今在 TNBC 免疫治疗已取得了不错的临床进展, 但若全面投入临床, 仍需要大量的研究试验证据支持。

细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4 (CTLA-4) 作为一种免疫球蛋白相关受体, 可竞争性的结合抗原呈递细胞 (APCs) 中的 CD80 二聚体和 CD86 单体, 进而抑制 T 细胞的共刺激过程[36]。Tremelimumab (替西木单抗) 和 Ipilimumab (伊匹单抗) 作为临床上应用较广泛的 CTLA-4 拮抗剂, 其中 ipilimumab 已在晚期黑色素瘤的治疗取得了较好的疗效。一项 I 期临床试验显示, 在晚期黑色素瘤的治疗中, ipilimumab 联合 nivolumab (PD-1 抗体) 可使患者 ORR 显著提高[37]。刘等人在动物实验中将 CTLA-4 抑制剂应用于 TNBC 肿瘤细胞中, 并组合加入 MUC1 mRNA 纳米疫苗, 结果观察到在 TNBC-4T1 细胞中呈现了明显的肿瘤杀伤作用, 抑制了肿瘤的生长[38]。另外, Bernier 等人也在 CTLA-4 联合治疗 TNBC 转移小鼠模型中观察到了类似的结果[39]。目前一些进行中的试验正在考虑将 nivolumab 和 ipilimumab 组合作为乳腺癌的可能治疗方法, 一项 I 期试验[40]初步评估了 nivolumab、ipilimumab 以及瘤内溶瘤病毒 T-VEC 三联疗法在晚期 HER-2 阴性乳腺癌中的疗效, 结果显示, 这种疗法虽然提供了局部抗肿瘤活性, 但所有患者均出现了不可逆的长期毒性。

#### 4.5. 多核苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)抑制剂

多核苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)可通过参与 DNA 碱基切除修复途径来控制遗传稳定性和 DNA 修复, 其中 PARP-1 和 PARP-2 蛋白由 DNA 断裂诱导, 并参与 DNA 修复过程。PARP 抑制剂可作用于 BRCA 基因突变的细胞中, 使断裂的 DNA 双链无法得到修复, 导致细胞死亡[41]。因此, 对于 BRCA1 或 BRCA2 突变的乳腺癌患者来说, PARP 抑制剂是重要的治疗药物。在一项随机 III 期 OlympiA 临床试验中[42], 将奥拉帕尼单药疗法与标准疗法进行了比较, 研究对象选择为 BRCA 基因突变的 HER2 阴性转移性乳腺癌患者, 结果显示同标准治疗组相比, 奥拉帕尼组无进展生存期(PFS)明显提高(7 个月 vs 4.2 个月,  $P < 0.001$ ), 客观缓解率(ORR)分别为 59.9% 和 28.8%。然而, PARP 抑制剂虽然在 TNBC 患者中取得了不错的疗效, 但在一项多中心 II 期研究中[43], 有 BRCA1/2 突变亚组和无 BRCA1/2 突变亚组在应用奥拉帕尼治疗后, 并未表现出明显的疗效差异, 考虑可能是部分 TNBC 患者激活其他修复 DNA 的通路, 从而导致对 PARP 抑制剂不敏感。因此 PARP 抑制剂开始被研究与其他药物联合治疗。一项 III 期 BROCADE 试验[44]评估了维利帕尼联合卡铂/紫杉醇在 HER-2 阴性转移性或局部晚期乳腺癌患者中的疗效, 对照组采用安慰剂联合卡铂/紫杉醇, 结果显示, 所有亚组中的 3 年 PFS 均有所改善(HR+: 17.5% vs 8.6%, TNBC: 35.3% vs 13.0%)。Vinayak 等人在一项试验中[45]评估了 PARP 抑制剂尼拉帕利(niraparib)联合帕博利珠单抗在晚期或转移性 TNBC 患者中的效果, 结果表明, 尼拉帕利联合帕博利珠单抗方案表现出较好的抗肿瘤疗效, 且在 BRCA 突变的患者中表现出更好的反应率。PARP 抑制剂在 TNBC 患者中有着较好的应用前景, 目前, 仍有一些关于 PARP 抑制剂联合用药治疗 TNBC 的临床研究正在进行中。

#### 4.6. 血管内皮生长因子(VEGF)抑制剂

血管内皮生长因子抑制剂通过抑制肿瘤血管的新生成, 从而限制肿瘤的生长。贝伐珠单抗(Bevacizumab)是一种重组的人类单克隆 IgG1 抗体, 作用于血管内皮生长因子(VEGF)。有研究表明[46], 贝伐单抗更适用于 HR+ 乳腺癌患者, 对于三阴性乳腺癌并不敏感。GALGB 40603 临床试验中[25], 对于 TNBC 患者, 在 NAC 中加入贝伐单抗可以显著提高 pCR 率, 但对于复发率以及总生存率的效果尚不清楚。同时在 NSABP B-40 研究显示[47], 在多西他赛新辅助化疗方案基础上加入贝伐单抗可显著提升患者的 pCR 率, 然而该作

用在激素受体阳性亚群中更为显著, 在激素受体阴性的亚群中作用较弱, 且贝伐单抗并未表现出较明显的预后效益, 但却增加了化疗相关的毒性反应, 特别是高血压, 粘膜炎和手足综合征的发生率。因此要想实现 VEGF 抑制剂在临床上的全面应用, 仍需更多的研究对抗血管生成治疗的疗效以及不良反应进行临床试验验证。

#### 4.7. 表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂

表皮生长因子受体(EGFR)是一种经染色体 7p12 基因编码的糖蛋白, 具有配体诱导的酪氨酸激酶活性, 通过促进肿瘤细胞分裂和增殖, 刺激原发肿瘤的发生和转移。有研究证实, 大约 70%~80% 的 TNBC 患者存在 EGFR 的高表达, 使其可能成为 TNBC 有效的治疗靶点[48]。然而, 一项随机 II 期试验[49]选择了 102 例 TNBC 患者进行研究, 结果发现, EGFR 抑制剂西妥昔单抗单独治疗的缓解率不足 6%, 西妥昔单抗与卡铂联合治疗的缓解率仅为 17%。虽然 EGFR 有可能作为 TNBC 患者靶向治疗的潜在靶点, 但在治疗过程中并未达到预期的结果。有研究证明[50], TNBC 中对 EGFR 的抑制会导致 ErbB 家族成员 HER-3 的上调, 另外, P13K 抑制剂通过抑制 AKT 信号传导同样可导致 HER-3 及其磷酸化代偿性增加, HER-3 的表达可能在限制靶向 P13K-AKT 和 EGFR 通路抑制剂的抗肿瘤作用方面发挥关键作用, 因此, 通过同时抑制 EGFR、HER-3 和 P13K-AKT 通路有可能会取得更好的疗效。目前, 虽然 EGFR 能作为 TNBC 靶向治疗的靶点, 但仍需更多的研究来验证其在临床中的应用。

#### 4.8. PIK3/AKT/mTOR 通路抑制剂

在肿瘤的生长转移过程中, PIK3/AKT/mTOR 通路的激活起着重要作用, 且在 TNBC 中, 该通路的激活更为常见[51]。PIK3 基因是 TP53 之后第二个最常检测到的突变, 并且 PIK3 突变经常在残留的 TNBC 中被观察到, 因此靶向 PIK3/AKT/mTOR 信号转导通路中的相关靶点可能成为治疗 TNBC 的新策略。一项 II 期 PAKT 试验[52]中验证了 AKT 抑制剂在转移性 TNBC 中的疗效, 通过在一线紫杉醇治疗中加入 AKT 抑制剂卡帕塞替尼(capivasertib), 结果显示, 与对照组相比, 添加 AKT 抑制剂可显著增加患者的 PFS 和 OS。在 II 期 FAirline 研究中[53], 评估了 ipatasertib 联合紫杉醇在早期 TNBC 新辅助治疗中的疗效, 结果显示在 PIK3/AKT/mTOR 信号通路突变的患者中, 加入 ipatasertib 可改善使患者的 pCR 率。综上所述, 多项研究试验数据表明, PIK3/AKT/mTOR 途径抑制剂对该通路中基因突变的患者有效, 且取得了不错的治疗效果, 对于 AKT 抑制剂的药物不良反应以及旁路激活, 仍需更多的研究来进行探索。

#### 4.9. 抗体 - 药物偶联物(ADC)

ADC 药物是一种由细胞毒性药物与单克隆抗体连接组合而成的抗肿瘤药物。单克隆抗体与癌细胞上的抗原结合构建通路, 把化疗药物输送到癌细胞中。除了具有传统化疗药物的强大杀伤作用外, 还具有抗体药物的肿瘤引导作用, 即保证了肿瘤杀伤作用, 又降低了化疗药物的毒性反应, 显著地提高了药物的有效性和安全性[54]。滋养细胞表面抗原 2 (Trop-2)是一种通过 TACSTD2 基因编码的跨膜糖蛋白, 且往往预示着较高的侵袭性和较差的预后, 在 TNBC 中高度表达[55] [56]。戈沙珠单抗(SG)作为一种针对 trop-2 的靶向抗体偶联药物, SG 通过与肿瘤表面的 trop-2 结合, 向癌细胞输送拓扑异构酶 I 抑制药物 SN-38, 抑制肿瘤细胞的 DNA 和 RNA 合成, 发挥强大的肿瘤杀伤作用[57]。在 ASCENT 试验 III 期临床研究中, 评估了 SG 与医生选择的单药化疗在复发性或难治性转移性三阴性乳腺癌患者中的疗效, 结果显示, SG 组的中位 PFS 为 5.6 个月, 化疗组为 1.7 个月( $P < 0.001$ ), SG 组的中位 OS 为 12.1 个月, 化疗组为 6.7 个月( $P < 0.001$ ), SG 组的 ORR 为 35%, 而化疗组仅为 5%。目前, 对于晚期不可切除或转移性 TNBC 的治疗, FDA 已批准 SG 用于既往接受过两线及以上治疗的患者。目前, 一些研究正在调查评估 SG 药物与基于免疫疗法的方案或 PARP 抑制剂联合作为早期 TNBC 新辅助化疗的疗效。缬拉妥单抗

(LV)是一种以锌转运蛋白 LIV-1 为靶点的新型 ADC 药物,以微管抑制剂甲基瑞奥西汀(MMAE)为有效荷载, LV 作为单一药物治疗转移性 TNBC 已表现出良好的疗效[58]。此外,一项临床前研究强调, LV 可诱导免疫原性细胞死亡,改变肿瘤的微环境,提高免疫治疗效果[59],目前有研究正在进行评估 LV 联合帕博利珠单抗治疗晚期 TNBC 的安全性和有效性。德达博妥单抗(Dato-DXd)是由一种靶向 Trop-2 的单克隆抗体、一种拓扑异构酶 I 抑制剂和一个可切割的四肽连接组成[60]。其中德曲妥珠单抗(T-DXd)是一种靶向 HER-2 的 ADC 药物,之前的研究表明,该药物在 HER-2 阳性转移性乳腺癌患者中表现出可靠的肿瘤抑制活性,并被批准用于治疗转移性 HER-2 阳性乳腺癌[61] [62]。另外,因具有独特的药物旁观者效应,使其在治疗 HER-2 低表达乳腺癌中发挥出令人惊叹的反应。在 DESTINY-Breast 04 试验中[63],评估了 DS-8201a 在治疗 HER-2 低表达晚期乳腺癌中的效益,结果显示,DS-8201a 组与常规化疗组相比,显著延长了患者的 PFS 和 OS,且在 HR-亚组患者中,DS-8201a 组的中位 PFS 为 8.5 个月,常规化疗组为 2.9 个月,中位 OS 分别为 23.4 个月和 16.8 个月。对于 ADC 类药物在 TNBC 患者中的优异疗效,更多的 ADC 类药物被投入临床试验中,我们期待能看到更好的治疗效益,此外,将 DS-8201a 药物扩展到 HER-2 低表达领域,可能会对未来乳腺癌的分型以及治疗带来新的选择。

## 5. 小结与展望

三阴性乳腺癌是乳腺癌中比较特殊的类型,由于其较高的异质性,致使其具有较高的侵袭性以及复发率。且在治疗方面,因对内分泌治疗和传统抗 HER-2 靶向治疗的不敏感,使其治疗方法较为局限。目前新辅助化疗已成为临床治疗 TNBC 的主要方法。蒽环类联合紫杉类的方案疗效尚可且不良反应的发生率相对较低,因此该方案被认为是 TNBC 新辅助化疗的标准方案。在化疗结束后,加用卡培他滨延长治疗,患者的生存率普遍得到了较大的提升,且对于新辅助治疗后未达到 pCR 的患者生存获益更好。将卡铂加入到新辅助化疗方案中,使 pCR 率得到了显著的提升,但同时承担了药物不良反应的发生。随着对 TNBC 组织学和分子亚型不断的探索研究,靶向治疗和免疫治疗将会丰富对 TNBC 的治疗选择,免疫治疗与化疗药物的联合使用在新辅助治疗中取得了较好的疗效。然而,目前的治疗方案仍然较为局限,在提高 TNBC 治疗疗效方面仍存在许多的难题,如全面分析 TNBC 的分子分型,开发精准治疗的新靶点,探索更好的联合用药策略,更进一步了解 TNBC 的异质性,根据不同患者独特的临床特征提供精确的临床治疗,改善 TNBC 患者的预后。随着对 TNBC 治疗越来越深入的研究,我们相信在未来, TNBC 患者将有机会获得更好的临床结果。

另外,对于 Her-2 低表达乳腺癌来说,在临床治疗方面,通常将其纳入 Her-2 零表达乳腺癌的治疗范畴中,然而近期随着对 DS-8201a 的问世,发现其在 Her-2 低表达乳腺癌的治疗中取得了较好的生存效益。因此,越来越多的研究将目光转向 HER-2 低表达人群,是否 HER-2 低表达可以作为一种独立的乳腺癌亚型,仍需要更多的前瞻性研究进行验证。

## 参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *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] Bianchini, G., De Angelis, C., Licata, L. and Gianni, L. (2022) Treatment Landscape of Triple-Negative Breast Cancer-Expanded Options, Evolving Needs. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **19**, 91-113. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00565-2>
- [3] Dent, R., Trudeau, M., Pritchard, K.I., *et al.* (2007) Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence. *Clinical Cancer Research*, **13**, 4429-4434. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-3045>
- [4] Perou, C.M., Sørlie, T., Eisen, M.B., *et al.* (2000) Molecular Portraits of Human Breast Tumours. *Nature*, **406**, 747-752. <https://doi.org/10.1038/35021093>



- [5] Lehmann, B.D., Bauer, J.A., Chen, X., *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.
- [6] Lehmann, B.D., Jovanović, B., Chen, X., *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>
- [7] Masuda, H., Baggerly, K.A., Wang, Y., *et al.* (2013) Differential Response to Neoadjuvant Chemotherapy among 7 Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes. *Clinical Cancer Research*, **19**, 5533-5540. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-0799>
- [8] 孙晓萌. 三阴性乳腺癌的临床治疗现状及新进展[J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(6): 1037-1039.
- [9] van den Ende, N.S., Nguyen, A.H., Jager, A., Kok, M., Debets, R. and van Deurzen, C.H.M. (2023) Triple-Negative Breast Cancer and Predictive Markers of Response to Neoadjuvant Chemotherapy: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 2969. <https://doi.org/10.3390/ijms24032969>
- [10] Del Prete, S., Caraglia, M., Luce, A., *et al.* (2019) Clinical and Pathological Factors Predictive of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: A Single Center Experience. *Oncology Letters*, **18**, 3873-3879. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10729>
- [11] von Minckwitz, G., Untch, M., Blohmer, J.-U., *et al.* (2012) Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis after Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. *Journal of Clinical Oncology*, **30**, 1796-1804. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.8595>
- [12] Rouzier, R., Perou, C.M., Symmans, W.F., *et al.* (2005) Breast Cancer Molecular Subtypes Respond Differently to Preoperative Chemotherapy. *Clinical Cancer Research*, **11**, 5678-5685. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-2421>
- [13] Liedtke, C., Mazouni, C., Hess, K.R., *et al.* (2023) Response to Neoadjuvant Therapy and Long-Term Survival in Patients with Triple-Negative Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 1809-1815. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02572>
- [14] Rastogi, P., Anderson, S.J., Bear, H.D., *et al.* (2008) Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *Journal of Clinical Oncology*, **26**, 778-785. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.0235>
- [15] Schettini, F., Giuliano, M., De Placido, S. and Arpino, G. (2016) Nab-Paclitaxel for the Treatment of Triple-Negative Breast Cancer: Rationale, Clinical Data and Future Perspectives. *Cancer Treatment Reviews*, **50**, 129-141. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.09.004>
- [16] 张雪琛. FAC 和 TEC 新辅助化疗方案在乳腺癌患者治疗中的效果对比[J]. 中国卫生标准管理, 2020, 11(23): 101-102.
- [17] Untch, M., Jackisch, C., Schneeweiss, A., *et al.* (2019) NAB-Paclitaxel Improves Disease-Free Survival in Early Breast Cancer: GBG 69-GeparSepto. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 2226-2234. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01842>
- [18] Twelves, C., Wong, A., Nowacki, M.P., *et al.* (2005) Capecitabine as Adjuvant Treatment for Stage III Colon Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **352**, 2696-2704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043116>
- [19] Masuda, N., Lee, S.-J., Ohtani, S., *et al.* (2017) Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *The New England Journal of Medicine*, **376**, 2147-2159. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612645>
- [20] Lluch, A., Barrios, C.H., Torrecillas, L., Ruiz-Borrego, M., Bines, J., *et al.* (2020) Phase III Trial of Adjuvant Capecitabine after Standard Neo-/Adjuvant Chemotherapy in Patients with Early Triple-Negative Breast Cancer (GEICAM/2003-11\_CIBOMA/2004-01). *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 203-213. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00904>
- [21] Garutti, M., Pelizzari, G., Bartoletti, M., *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>
- [22] Byrski, T., Gronwald, J., Huzarski, T., *et al.* (2010) Pathologic Complete Response Rates in Young Women with BRCA1-Positive Breast Cancers after Neoadjuvant Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 375-379. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.7019>
- [23] Alba, E., Chacon, J.I., Lluch, A., *et al.* (2012) A Randomized Phase II Trial of Platinum Salts in Basal-Like Breast Cancer Patients in the Neoadjuvant Setting. Results from the GEICAM/2006-03, Multicenter Study. *Breast Cancer Research and Treatment*, **136**, 487-493. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2100-y>
- [24] von Minckwitz, G., Schneeweiss, A., Loibl, S., *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)



- [25] 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.0572>
- [26] Zhang, P., Yin, Y., Mo, H., *et al.* (2016) Better Pathologic Complete Response and Relapse-Free Survival after Carboplatin Plus Paclitaxel Compared with Epirubicin Plus Paclitaxel as Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Triple-Negative Breast Cancer: A Randomized Phase 2 Trial. *Oncotarget*, **7**, 60647-60656. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10607>
- [27] Zhang, L., Wu, Z.-Y., Li, J., *et al.* (2022) Neoadjuvant Docetaxel Plus Carboplatin vs Epirubicin Plus Cyclophosphamide Followed by Docetaxel in Triple-Negative, Early-Stage Breast Cancer (NeoCART): Results from a Multicenter, Randomized Controlled, Open-Label Phase II Trial. *International Journal of Cancer*, **150**, 654-662. <https://doi.org/10.1002/ijc.33830>
- [28] Desai, A.P., Chengappa, M., Go, R.S. and Poonacha, T.K. (2020) Financial Conflicts of Interest among National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guideline Panelists in 2019. *Cancer*, **126**, 3742-3749. <https://doi.org/10.1002/cncr.32997>
- [29] Shah, S.P., Roth, A., Goya, R., Oloumi, A., *et al.* (2012) The Clonal and Mutational Evolution Spectrum of Primary Triple-Negative Breast Cancers. *Nature*, **486**, 395-399. <https://doi.org/10.1038/nature10933>
- [30] Khosravi-Shahi, P., Cabezón-Gutiérrez, L. and Custodio-Cabello, S. (2018) Metastatic Triple Negative Breast Cancer: Optimizing Treatment Options, New and Emerging Targeted Therapies. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, **14**, 32-39. <https://doi.org/10.1111/ajco.12748>
- [31] Asano, Y., Kashiwagi, S., Goto, W., *et al.* (2018) Prediction of Treatment Responses to Neoadjuvant Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer by Analysis of Immune Checkpoint Protein Expression. *Journal of Translational Medicine*, **16**, Article No. 87. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1458-y>
- [32] Liu, Z., Li, M., Jiang, Z. and Wang, X. (2018) A Comprehensive Immunologic Portrait of Triple-Negative Breast Cancer. *Translational Oncology*, **11**, 311-329. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2018.01.011>
- [33] Schmid, P., Salgado, R., Park, Y.H., *et al.* (2020) Pembrolizumab Plus Chemotherapy as Neoadjuvant Treatment of High-Risk, Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer: Results from the Phase 1b Open-Label, Multicohort KEYNOTE-173 Study. *Annals of Oncology*, **31**, 569-581. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.01.072>
- [34] Nanda, R., Liu, M.C., Yau, C., *et al.* (2020) Effect of Pembrolizumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy on Pathologic Complete Response in Women with Early-Stage Breast Cancer: An Analysis of the Ongoing Phase 2 Adaptively Randomized I-SPY2 Trial. *JAMA Oncology*, **6**, 676-684. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.6650>
- [35] Schmid, P., Cortes, J., Pusztai, L., *et al.* (2020) Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **382**, 810-821. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910549>
- [36] Hosseini, A., Gharibi, T., Marofi, F., Babaloo, Z. and Baradaran, B. (2020) CTLA-4: From Mechanism to Autoimmune Therapy. *International Immunopharmacology*, **80**, Article 106221. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106221>
- [37] Postow, M.A., Chesney, J., Pavlick, A.C., *et al.* (2015) Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. *The New England Journal of Medicine*, **372**, 2006-2017. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414428>
- [38] Liu, L., Wang, Y., Miao, L., *et al.* (2018) Combination Immunotherapy of MUC1 mRNA Nano-Vaccine and CTLA-4 Blockade Effectively Inhibits Growth of Triple Negative Breast Cancer. *Molecular Therapy*, **26**, 45-55. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.10.020>
- [39] Bernier, C., Soliman, A., Gravel, M., *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>
- [40] Nguyen, V.P., Campbell, K.M., Nowicki, T.S., *et al.* (2023) A Pilot Study of Neoadjuvant Nivolumab, Ipilimumab, and Intralesional Oncolytic Virotherapy for HER2-Negative Breast Cancer. *Cancer Research Communications*, **3**, 1628-1637. <https://doi.org/10.1158/2767-9764.CRC-23-0145>
- [41] Han, Y., Yu, X., Li, S., Tian, Y. and Liu, C. (2020) New Perspectives for Resistance to PARP Inhibitors in Triple-Negative Breast Cancer. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article 578095. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.578095>
- [42] Robson, M., Im, S.A., Senkus, E., *et al.* (2017) Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *The New England Journal of Medicine*, **377**, 523-533. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706450>
- [43] Gelmon, K.A., Tischkowitz, M., Mackay, H., *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)
- [44] Ayoub, J.-P., Wildiers, H., Friedlander, M., *et al.* (2021) Safety and Efficacy of Veliparib plus Carboplatin/Paclitaxel in Patients with HER2-Negative Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer: Subgroup Analyses by Germline

- BRCA1/2 Mutations and Hormone Receptor Status from the Phase-3 BROCADE3 Trial. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **13**, 17588359211059601. <https://doi.org/10.1177/17588359211059601>
- [45] Vinayak, S., Tolaney, S.M., Schwartzberg, L., 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>
- [46] von Minckwitz, G. and Martin, M. (2012) Neoadjuvant Treatments for Triple-Negative Breast Cancer (TNBC). *Annals of Oncology*, **23**, VI35-VI39. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds193>
- [47] Bear, H.D., Tang, G., Rastogi, P., et al. (2012) Bevacizumab Added to Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **366**, 310-320. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1111097>
- [48] Livasy, C.A., Karaca, G., Nanda, R., 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>
- [49] Carey, L.A., Rugo, H.S., Marcom, P.K., et al. (2012) TBCRC 001: Randomized Phase II Study of Cetuximab in Combination with Carboplatin in Stage IV Triple-Negative Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **30**, 2615-2623. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.5579>
- [50] Tao, J.J., Castel, P., Radosevic-Robin, N., et al. (2014) Antagonism of EGFR and HER3 Enhances the Response to Inhibitors of the PI3K-Akt Pathway in Triple-Negative Breast Cancer. *Science Signaling*, **7**, ra29. <https://doi.org/10.1126/scisignal.2005125>
- [51] Massihnia, D., Perez, A., Bazan, V., et al. (2016) A Headlight on Liquid Biopsies: A Challenging Tool for Breast Cancer Management. *Tumor Biology*, **37**, 4263-4273. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-4856-x>
- [52] Schmid, P., Abraham, J., Chan, S., 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>
- [53] Oliveira, M., Saura, C., Nuciforo, P., 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>
- [54] Chu, Y., Zhou, X. and Wang, X. (2021) Antibody-Drug Conjugates for the Treatment of Lymphoma: Clinical Advances and Latest Progress. *Journal of Hematology & Oncology*, **14**, Article No. 88. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01097-z>
- [55] Jeon, Y., Jo, U., Hong, J., Gong, G. and Lee, H.J. (2022) Trophoblast Cell-Surface Antigen 2 (TROP2) Expression in Triple-Negative Breast Cancer. *BMC Cancer*, **22**, Article No. 1014. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10076-7>
- [56] Cortesi, M., Zanoni, M., Maltoni, R., et al. (2022) TROP2 (Trophoblast Cell-Surface Antigen 2): A Drug Target for Breast Cancer. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **26**, 593-602. <https://doi.org/10.1080/14728222.2022.2113513>
- [57] 邵笛, 余天剑, 邵志敏. 三阴性乳腺癌精准治疗研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(11): 1629-1638.
- [58] Rizzo, A., Cusmai, A., Acquafredda, S., Rinaldi, L. and Palmiotti, G. (2022) Ladiratumumab Vedotin for Metastatic Triple Negative Cancer: Preliminary Results, Key Challenges, and Clinical Potential. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **31**, 495-498. <https://doi.org/10.1080/13543784.2022.2042252>
- [59] McGuinness, J.E. and Kalinsky, K. (2021) Antibody-Drug Conjugates in Metastatic Triple Negative Breast Cancer: A Spotlight on Sacituzumab Govitecan, Ladiratumumab Vedotin, and Trastuzumab Deruxtecan. *Expert Opinion on Biological Therapy*, **21**, 903-913. <https://doi.org/10.1080/14712598.2021.1840547>
- [60] Okajima, D., Yasuda, S., Maejima, T., et al. (2021) Datopotamab Deruxtecan, a Novel TROP2-Directed Antibody-Drug Conjugate, Demonstrates Potent Antitumor Activity by Efficient Drug Delivery to Tumor Cells. *Molecular Cancer Therapeutics*, **20**, 2329-2340. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-21-0206>
- [61] Cortés, J., Kim, S.-B., Chung, W.-P., et al. (2022) Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **386**, 1143-1154. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115022>
- [62] Hurvitz, S.A., Hegg, R., Chung, W.P., et al. (2023) Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Updated Results from DESTINY-Breast03, a Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **401**, 105-117. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02420-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02420-5)
- [63] Modi, S., Jacot, W., Yamashita, T., et al. (2022) Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **387**, 9-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203690>