

三阴性乳腺癌中西医治疗研究进展*

张佳慧¹, 于明薇¹, 王笑民^{1△}, 丁彤晶^{1,2}

1 首都医科大学附属北京中医医院, 北京 100010; 2 北京中医药大学, 北京 100029

[摘要] 结合三阴性乳腺癌特殊的病理特点和临床特征, 汇总目前关于三阴性乳腺癌的临床治疗措施, 从整体上把握不同阶段三阴性乳腺癌患者可选用的治疗方式, 对三阴性乳腺癌的治疗措施按照局部治疗、全身治疗的分类方式进行分类。

[关键词] 三阴性乳腺癌; 西医治疗; 中医治疗; 研究进展

[中图分类号] R737.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2024)04-0091-06

Progress of Research on Chinese and Western Medicine Treatment of Triple-negative Breast Cancer

ZHANG Jiahui¹, YU Mingwei¹, WANG Xiaomin^{1△}, DING Tongjing^{1,2}

1 Beijing Hospital of TCM Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China;

2 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Abstract Combining the special pathological characteristics and clinical features of triple-negative breast cancer, we summarize the current clinical therapeutic measures of triple-negative breast cancer, grasp the treatment modalities available to patients with triple-negative breast cancer at different stages from a holistic point of view, and categorize the therapeutic measures of triple-negative breast cancer in accordance with the classification of local and systemic treatments.

Keywords triple-negative breast cancer; Western medicine treatment; Traditional Chinese medicine treatment; research progress

乳腺癌是一种最常见的女性恶性肿瘤, 根据世界卫生组织国际癌症研究中心发布的数据估计, 2018年全球女性乳腺癌新诊断病例约208万例, 死亡62.6万例, 较2012年新诊断病例上升18.6%, 死亡数上升16.6%^[1]。其中三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)约占每年乳腺癌新发病例数的12%~20%^[2-3]。在我国, 乳腺癌居女性癌症发病第1位, 女性癌症死亡第5位^[4]。中国女性乳腺癌中TNBC占比高于其他地区^[5]。TNBC是指雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)和人类表皮生长因子受体2(Human epidermal growth factor receptor-2, Her-2)表达均为阴性的一类乳腺癌, 这一概念在2006年由Bryen首次明确提出^[6]。

1 病理学及临床特点

1.1 病理学特点 ER、PR的最佳检测方法是免疫组织化学染色法(immunohistochemistry, IHC), 也是目前使用最普遍的检测方法^[7-9]。2010年美国临床肿瘤学会(American society of clinical oncology, ASCO)^[10]规定: ER、PR在IHC检测中肿瘤

细胞核免疫染色少于1.0%时为阴性。对于Her-2检测, 国内推荐采用IHC检测Her-2蛋白的表达水平, 应用原位杂交(in situ hybridization, ISH)检测Her-2基因扩增水平, 一般IHC检测Her-2为0或1+判断为阴性, 3+判断为阳性, 2+时则需进一步用ISH检测^[11]。ASCO规定: 在ISH检测中Her-2基因平均比值小于2.0, 且平均每个细胞核中Her-2基因拷贝数少于4.0时Her-2为阴性^[10]。

1.2 临床特点 女性TNBC患者较非TNBC具有发病年龄小、病灶偏大、淋巴结阳性率高、临床分期偏晚、组织分级高、侵袭力强等特点^[2,5,12]。肿瘤大小和淋巴结比率是显著危险因素, 肿瘤病灶大小主要与复发风险相关, 淋巴结比率作为独立影响因素, 可更好地评估总生存率(overall survival, OS)和无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)的风险, 淋巴管浸润可有效预测5年OS^[5,13-14]。核磁共振图像(magnetic resonance imaging, MRI)显示, TNBC患者瘤周水肿与病理完全缓解率(pathologic complete response, pCR)($P=0.02$)和无复发生存期(recurrence-free survival,

RFS)($P=0.001$)具有显著相关性^[15]。首次治疗后3年复发转移率为8.11%,5年复发转移率为12.98%。远处转移以肺、脑较为多见,有将近一半患者在发现脑转移之前或同时出现肺转移。5年后仅出现骨转移,随访8年后未发现远处转移。在出现复发转移后整体的中位生存时间是9个月,肝转移患者生存时间最短(3.5个月),肺转移和原位复发生存时间最长(分别为9.8个月和9个月)^[14,16-17]。在RAKHA等^[18]长期随访观察中,发现TNBC患者中位无事件生存期(event-free survival, EFS)为49个月,中位OS为54个月。相较于激素受体阳性患者, TNBC患者确诊后2年内的死亡率明显增加^[19]。

2 局部治疗

目前手术和放疗依然是TNBC患者局部治疗的首选。手术方式以保乳术(breast conserving surgery, BCS)和根治术(mastectomy, MRM)为主。手术方式作为独立影响因素,早期(I~IIa期)接受保乳术的TNBC患者,较接受根治术的患者,其10年的OS由81%可提升至85%,DFS由80%可提升至83%,此外还可降低死亡HR:0.79,95%CI[0.37,1.67]和复发转移HR:0.67,95%CI[0.32,1.41]的风险^[20]。WANG等^[21]通过临床监测,发现I~II期TNBC患者BCS联合放疗(radiation therapy, RT)后的OS和癌症特异性生存(cancer-specific survival, CSS),显著优于单独使用MRM和MRM+RT的患者,且预后获益更多。对于单部位远处转移的IV期TNBC患者,接受原发性肿瘤手术后的OS和乳腺癌特异性生存率均高于未接受手术的患者($P<0.001$)^[22]。YAO等^[23]对SEER数据库中22802位女性TNBC患者按照是否术后接受放疗进行分组,通过COX回归分析证明术后放疗可使TNBC患者的生存明显获益。以上研究表明手术主要用于早期患者,对于接受原发性肿瘤手术治疗的患者获益明显多于不接受手术治疗的患者。在手术方法的选择上,保乳术的预后不一定比根治术差,同时患者对保乳术的接受度也更高。手术联合放疗也会使生存获益增加。虽然患者在接受手术后获益增多,但是也存在一定的局限性,由于TNBC患者发现时病程相对较晚,大多数患者不一定符合手术指征,所以降期增加手术切除率显得尤为重要。

3 全身治疗

3.1 化疗 从临床治疗方式来看,目前TNBC全身治疗仍以化疗为主,常用化疗方案中的药物以蒽环类药物、紫杉烷、铂类药物等多见^[24]。根据化

疗与局部治疗的相对时间分为新辅助化疗和辅助化疗。在新辅助化疗中, TNBC患者对紫杉烷类和蒽环类药物反应更敏感,其pCR显著高于非TNBC患者($P=0.019$),当二者均使用紫杉烷类和蒽环类药物达到pCR时,其DFS和OS则相似^[25]。与使用蒽环类、环磷酰胺和紫杉烷的标准新辅助化疗相比,基于铂类的新辅助化疗可使TNBC患者的pCR得到进一步改善,且毒性与耐受性良好^[26]。

从基因层面可将TNBC根据基因表达谱分为不同的亚型:基底细胞样1型(basal-like 1, BL1)、基底细胞样2型(basal-like 2, BL2)、免疫调节型(immunomodulator, IM)、间质型(mesenchymal, M)、间质干细胞样型(mesenchymal stem-like, MSL)、Luminal雄激素受体型(luminal androgen receptor, LAR)^[27]。MASUDA等^[28]通过对130例接受蒽环类药物和(或)紫杉烷类药物治疗的TNBC患者进行回顾性研究,发现各亚型之间治疗方案差异无统计学意义,但亚型特异性反应差异很大,其中BL1亚型的pCR率最高(53%),BL2、LAR和MSL亚型的pCR率最低(分别为0,10%,23%),这一结果首次证明TNBC亚型可作为接受新辅助标准化疗患者pCR的独立预测因子。此外,GUO等^[29]发现伴有PIK3CA H1047R突变的TNBC在接受新辅助化疗后不太可能获得pCR。

pCR作为术前治疗的一个重要终点事件,不同的研究中对于pCR的标准有所差别,但结果均显示新辅助化疗可提高相应标准的pCR率,从而提高手术的切除率。虽然pCR的提升可使更多的患者从手术治疗中获益,但仅依靠新辅助化疗所达到的pCR率是有一定限度的。

3.2 免疫治疗

3.2.1 主动免疫治疗 主动免疫可通过检查点阻断、肿瘤疫苗、癌-睾丸抗原等实现^[30]。以免疫检查点阻断为原理,通过PD-1/PD-L1抑制实现的免疫治疗药物——Atezolizumab,于2019年3月8日由美国食品和药物管理局(food and drug administration, FDA)批准,是全球首款TNBC免疫治疗药,在其III期临床试验中联合紫杉醇,表达程序性细胞死亡蛋白1(programmed cell death-1, PD-1)抗体的晚期TNBC患者中位OS由15.5个月延长至25个月,并延长无进展生存期(progression free survival, PFS),且尚未出现严重不良反应^[31]。最新研究发现程序性死亡蛋白、配体1(recombinant programmed cell death protein 1 Ligand 1, PDCD1LG1)抑制剂——Pembrolizumab联合新辅助化疗早期TNBC患者的pCR

百分比,显著高于接受安慰剂加新辅助化疗的患者^[32]。

3.2.2 被动免疫治疗 被动免疫治疗可通过嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor,CAR)T细胞治疗和细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer,CIK)治疗原理来实现^[30]。CAR-T疗法是利用基因工程技术给T细胞加入一个能识别肿瘤细胞,同时激活T细胞杀死肿瘤细胞的嵌合受体,T细胞变成CAR-T细胞,靶向性杀死肿瘤细胞。HU等^[33]运用CAR方法开发并检测了靶向TF的CAR工程化自然杀伤细胞(TF-CAR-NK),结果表明单独的TF-CAR-NK细胞可以杀死TNBC细胞,并在细胞系和患者的肿瘤异种移植小鼠模型中对TNBC的体内治疗均有效,该研究建立了靶向TF作为有效治疗TNBC的CAR-NK免疫治疗新靶点的概念验证。细胞因子诱导的杀伤细胞是对肿瘤细胞有高度杀伤力且具有不同细胞表型的异质细胞,其细胞毒作用强,增殖能力强,具有一定的免疫特性。LI等^[34]将340例TNBC患者成两组(常规化疗后接受CIK细胞免疫治疗VS单独使用常规化疗),两组之间5年OS具有显著差异,在多因素分析结果中分期I~IIa期且生存质量评分(KPS)超过90分的患者可能获得更长的DFS时间。

主动免疫治疗药物联合新辅助化疗在早期治疗中可进一步提高pCR率,使更多的患者可以获得手术治疗的机会,在延长晚期TNBC的DFS和中位OS中也有一定的优势。被动免疫治疗在临床治疗研究中虽已取得了一定的效果,但尚无明确获批的药物。

3.3 靶向治疗 目前TNBC靶向药物大多已进入临床,包括聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase,PARP)抑制剂、免疫检查点抑制剂、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)抑制剂、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)信号通路抑制剂、雄激素受体(androgen receptor,AR)拮抗剂、PI3K-Akt-mTOR通路抑制剂、抗Trop-2抗体-药物偶联物(antibody drug conjugates,ADC)等^[35-37]。

3.3.1 有明确获批药物的靶向治疗 PARP抑制剂——Olaparib和Talzoparib在BRCA突变的转移性乳腺癌中有明确疗效,而BRCA在TNBC中的发生率为10%,二者在III期临床试验中与标准单药治疗(卡培他滨、长春瑞滨、吉西他滨或艾日布林)对比,PFS均有明显改善(中位PFS:Olaparib为7.0个月vs4.2个月, $P<0.001$;Talzoparib

为8.6个月vs5.6个月, $P<0.001$),客观缓解率(objective response rate,ORR)也有明显差异(ORR:Olaparib为59.9%vs28.8%, $P<0.001$;Tal-azoparib为62.6%vs27.2%, $P<0.001$),但对OS均无明显改善^[38-40]。目前Olaparib和Talzoparib已被FDA批准用以转移性胚系BRCA突变、Her-2阴性乳腺癌的治疗。

近来免疫检查点抑制剂的研究热点是PD-1和PD-L1,其相关药物在晚期TNBC方面的应用研究有一定的进展。如选择性作用于PD-L1的Atezolizumab,其联合白蛋白紫杉醇一线治疗复发转移TNBC的III期多中心、随机双盲临床试验时,与安慰剂+白蛋白紫杉醇组进行对比,PFS具有显著性优势(中位PFS:7.2个月vs5.5个月, $P=0.002$),但两组中位OS无显著差异($P=0.08$)^[41]。此研究使Atezolizumab获得FDA的加速批准。目前正在进行1项关于Atezolizumab联合化疗在早期复发转移性TNBC的III期随机临床研究(NCT03371017),其观测终点是OS^[42]。

3.3.2 尚无明确获批药物的靶向治疗 贝伐单抗是VEGF抑制剂的代表制剂,其在乳腺癌中的治疗效果具有一定的争议,1项Meta分析^[43]发现贝伐单抗作为一种新辅助化疗组成,在有限的周期内可提高pCR,临床应谨慎考虑,避免长期使用引起不良事件。最新关于AR拮抗剂——enzalutamide的II期临床研究结果显示:AR阳性的患者可从enzalutamide中获益^[44]。EGFR信号通路抑制剂在TNBC治疗方面效果欠佳;PI3K-Akt-mTOR通路参与多个细胞进程的信号传导,与诸多信号通路相关,其靶点抑制剂种类较多,但临床试验研究不足^[37]。Trop-2是在人滋养层细胞中发现的一种跨膜蛋白,参与多种细胞内信号传导,是一种潜在靶点,目前相关药物正处于临床研究阶段。

目前已获批或者正在进行临床试验的靶向药物均是针对晚期的TNBC患者,与免疫治疗相比,尚缺乏针对早期治疗的靶向药物的临床研究。

3.4 内分泌治疗 由于TNBC激素受体表达的特殊性,目前临床常用于乳腺癌内分泌治疗的药物无法使TNBC患者获益,但有10%~40%TNBC患者AR显示阳性^[45]。针对AR阳性的内分泌治疗药物可能使AR阳性的TNBC患者获益,相关临床研究表明AR阳性表达的TNBC患者可从中获益,但缺乏大型临床数据的支持和规范的用法。

3.5 中医治疗 TNBC是随着现代分子生物学技术不断发展确定的一类乳腺癌,无明确对应的中医病名,属于“乳岩”“乳石痈”等范畴,其形成由正

虚,肝、脾、肾功能失调,痰、毒、瘀互结,邪气侵袭,壅滞乳络所导致^[45-46]。目前中医药的临床研究多与西医治疗相结合。在1项观察中西医结合治疗晚期TNBC的临床疗效研究中,将102例患者分为西医组(西医标准治疗组)和中西医结合组(中医药联合西医标准治疗组),中医药干预时间超过3个月。中西医结合组复发转移后的中位OS明显优于西医组(49个月 vs 27个月, $P=0.027$),复发转移后的中位PFS差异无统计学意义(19个月 vs 11个月, $P=0.082$),在中西医结合组中,中医药干预 >12 个月的患者复发转移后的OS明显优于 ≤ 12 个月的患者($P=0.001$)。因此,对于复发转移的TNBC患者在西医标准治疗的基础上联合中医药治疗,可显著延长晚期TNBC患者的总生存期,并且随着服用时间延长,患者总生存期获益更多^[46]。此外目前正有2项大型中医药干预TNBC患者的研究,观察其复发转移率、生存率、生活质量^[47-49]。WANG等^[50]通过基础研究发现,土贝母的二氯甲烷提取物对TNBC原位小鼠模型体内肿瘤的转移和生长具有明显控制作用,且无明显毒性。但对体外MDA-MB-231细胞的迁移与侵袭具有抑制作用。相关Meta分析发现,中医药治疗联合放化疗较单纯使用放化疗,可有效提高TNBC患者的3年、5年生存率和5年无病生存率,降低复发转移率,改善乏力,提高KPS评分,降低化疗导致的白细胞减少和胃肠道反应的发生率,提高TNBC患者的临床有效率,增加临床获益^[51]。

中医药治疗,一方面与西医联合使用,增效减毒,改善术后患肢水肿;减轻化疗引起恶心呕吐、食欲不振等消化道反应,减轻骨髓抑制、乏力等毒副作用;缓解放疗引起的咳嗽、咳痰等放射性炎症,增加治疗的有效率;对于晚期复发转移患者,可延长其OS,改善整体的生活质量,提高疾病的控制率。另一方面,在临床无症状的预防性治疗阶段单独使用,可延长患者的DFS,降低复发转移率。

4 总结

结合TNBC中西医治疗的研究现状,可将全程治疗主要分为围手术期治疗、晚期治疗和临床无症状的预防性治疗3个阶段。在围手术治疗阶段,手术切除是主要治疗措施,目前术前治疗为达到pCR,以新辅助化疗为主;为进一步提升pCR率,增加手术切除率,逐渐探索其他治疗方式联合新辅助化疗的临床研究,免疫治疗药物方面暂时取得了较为显著的效果。术后辅助化疗方案虽已相对较为成熟,但患者对辅助化疗的反应和预后各不相同,在后续研究中对TNBC亚型进行详细的划

分,对不同亚型的治疗方案和预后进行预判,从而选择更适合的治疗方案,达到精准治疗。

在出现复发转移的晚期治疗阶段,除了化疗,靶向治疗、免疫治疗和中医药治疗在延长PFS、OS等方面也取得了一定的效果。关于靶向治疗、免疫治疗,在临床研究方面,目前已获FDA批准的可用于晚期TNBC治疗药物—Olaparib、Talazoparib和Atezolizumabs仅可延长晚期患者的PFS,但OS方面无明显受益,正在进行临床研究的其他药物的结果也大致与此相似;在基础研究方面,TNBC在靶向治疗和免疫治疗还有许多潜在的靶点和通路,能否从中找到突破,延长OS尚未可知。关于中医药治疗,在临床研究中,联合西医标准治疗虽可显著延长OS,但PFS暂不明显。从整体上来看,免疫治疗和靶向治疗均是单一靶点,短期内疾病控制较好,但长期服用易出现耐药性。而中医药治疗为多靶点作用,虽短期内快速疗效不显,但长期服用不易出现耐药性。这可能也是免疫、靶向药物仅可有效延长PFS,而中医药仅可延长OS的原因。后续研究中,可在免疫、靶向和中医药治疗中取长补短,结合实际情况,考虑联合使用,以期在改善PFS的同时延长OS。

临床无症状阶段,西医方面无明确的用药指征,通常不干预,仅定期随访复查,直至出现复发转移。结合TNBC术后1~3年时复发转移的风险相对较高的临床特性,若在此阶段存在有效预防复发转移的药物,则可进一步提升疾病的控制率。中医药从这一阶段进行干预并设计临床研究,可行性较高。从混杂因素方面来看,在早期和晚期治疗中,中医药联合西医治疗相比,此阶段仅有中医药的干预,效果更加明确;从医学伦理学方面来看,设计空白对照,并不违背医学伦理;从干预药物的安全性来看,中医药的运用已有千年历史,现代的一些药物安全性研究也证明了它的安全性;从中国的国情来看,国民对中医药的接受度较高,后续的相关成果也相对较易推广。目前关于中医药预防TNBC术后放化疗后复发、转移的干预研究,多为小样本、单一中心、单一方药或证型的临床研究,随访观察时间也较短。因此,后续需要开展大型的、多中心、多证型或方药的临床对照试验,同时延长随访观察时间,观察相同干预时间和不同干预时间的近期疗效和远期影响,多维度、多方面地观察中医药的干预作用。

参考文献

- [1] BRAYF, 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.
- [2] GEYERF C, PAREJA F, WEIGELT B, et al. The spectrum of triple-negative breast disease: high- and low-grade lesions[J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(10):2139-2151.
- [3] RAPITI E, PINAUD K, CHAPPUISP O, et al. Opportunities for improving triple-negative breast cancer outcomes: results of a population-based study[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(3):526-536.
- [4] 陈万青, 李贺, 孙可欣, 等. 2014年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(1):5-13.
- [5] ZHANG L, HAO C, DONG G, et al. Analysis of clinical features and outcome of 356 triple-negative breast cancer patients in China[J]. *Breast Care*, 2012, 7(1):13-17.
- [6] BRYANB B, SCHNITTS J, COLLINSL C. Ductal carcinoma in situ with basal-like phenotype: a possible precursor to invasive basal-like breast cancer[J]. *Mod Pathol*, 2006, 19(5):617-621.
- [7] HARVEYJ M, CLARKG M, OSBORNEK K, et al. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(5):1474-1481.
- [8] ELLEDGE R M, GREEN S, PUGH R, et al. Estrogen receptor(ER) and progesterone receptor(PgR), by ligand-binding assay compared with ER, PgR and pS2, by immuno-histochemistry in predicting response to tamoxifen in metastatic breast cancer: a Southwest Oncology Group Study[J]. *Int J Cancer*, 2000, 89(2):111-117.
- [9] 《乳腺癌雌、孕激素受体免疫组织化学检测指南》编写组. 乳腺癌雌、孕激素受体免疫组织化学检测指南[J]. *中华病理学杂志*, 2015, 44(4):237-239.
- [10] HAMMONDM E H, HAYESD F, DOWSETT M, et al. American society of clinical oncology/college of American pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(16):2784-2795.
- [11] 《乳腺癌HER检测指南(版)》编写组. 乳腺癌HER2检测指南(2019版)[J]. *中华病理学杂志*, 2019, 48(3):169-175.
- [12] MOUHF Z, MZIBRIMEL, SLAOUI M, et al. Recent progress in triple negative breast cancer research[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(4):1595-1608.
- [13] SOBOČAN M, TURK M, ČATER P, et al. Clinical features and their effect on outcomes of patients with triple negative breast cancer with or without lymph node involvement[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(3):300060519887259.
- [14] POGODA K, NIWIŃSKA A, MURAWSKA M, et al. Analysis of pattern, time and risk factors influencing recurrence in triple-negative breast cancer patients[J]. *Med Oncol*, 2013, 30(1):388.
- [15] BAE M S, SHIN S U, RYU H S, et al. Pretreatment MR imaging features of triple-negative breast cancer: association with response to neoadjuvant chemotherapy and recurrence-free survival[J]. *Radiology*, 2016, 281(2):392-400.
- [16] 杨乐艺. 比较三阴性和非三阴性乳腺癌临床特征及术后不同时间局部复发率、远处转移率[J]. *包头医学院学报*, 2019, 35(7):44-45.
- [17] DENT R, TRUDEAU M, PRITCHARD K I, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(15 Pt 1):4429-4434.
- [18] RAKHA E A, EL-SAYED M E, GREEN A R, et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer[J]. *Cancer*, 2007, 109(1):25-32.
- [19] LI X, YANG J, PENG L, et al. Triple-negative breast cancer has worse overall survival and cause-specific survival than non-triple-negative breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 161(2):279-287.
- [20] DE-LA-CRUZ-KU G, VALCARCEL B, MORANTE Z, et al. Breast-conserving surgery vs. total mastectomy in patients with triple negative breast cancer in early stages: a propensity score analysis [J]. *Breast Dis*, 2020, 39(1):29-35.
- [21] WANG S E, SUN Y D, ZHAO S J, et al. Breast conserving surgery (BCS) with adjuvant radiation therapy showed improved prognosis compared with mastectomy for early staged triple negative breast cancer patients Running title: BCS had better prognosis than mastectomy for early TNBC patients [J]. *Math Biosci Eng*, 2019, 17(1):92-104.
- [22] GU Y, WU G, ZOU X, et al. Prognostic value of site-specific metastases and surgery in de novo stage IV triple-negative breast cancer: a population-based analysis[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26:e920432.
- [23] YAO Y, CHU Y, XU B, et al. Radiotherapy after surgery has significant survival benefits for patients with triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(2):554-563.
- [24] HUDISC A, GIANNI L. Triple-negative breast cancer: an unmet medical need[J]. *Oncologist*, 2011, 16(Suppl 1):1-11.
- [25] WU J, LI S, JIA W, et al. Response and prognosis of taxanes and anthracyclines neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137(10):1505-1510.
- [26] WANG D, FENG J, 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.
- [27] LEHMANNB D, BAUERJ A, CHEN X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(7):2750-2767.
- [28] MASUDA H, BAGGERLYK A, 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.
- [29] GUO S, LOIBLS, VON MINCKWITZ G, et al. PIK3CA H1047R mutation associated with a lower pathological complete response rate in triple-negative breast cancer patients treated with anthracycline-taxane-based neoadjuvant chemotherapy[J]. Cancer Res Treat, 2020, 52(3):689-696.
- [30] 李静, 李丽茹, 宋英, 等. 三阴性乳腺癌免疫治疗的研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2020, 26(1):13-17.
- [31] 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.
- [32] CETIN B, GUMUSAY O. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 382(26):e108.
- [33] HU Z. Tissue factor as a new target for CAR-NK cell immunotherapy of triple-negative breast cancer[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):2815.
- [34] LI M, WANG Y, WEI F, et al. Efficiency of cytokine-induced killer cells in combination with chemotherapy for triple-negative breast cancer [J]. J Breast Cancer, 2018, 21(2):150-157.
- [35] 董国雷, 赵伟鹏, 佟仲生. 三阴性乳腺癌靶向治疗进展[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(12):649-652.
- [36] 刘蕾, 张瑾. 三阴性乳腺癌靶向治疗研究进展[J]. 天津医药, 2018, 46(12):1363-1368.
- [37] 吴雨洁, 刘敏, 高静东. 三阴性乳腺癌分子靶向治疗研究进展[J]. 中南医学科学杂志, 2019, 47(2):217-220.
- [38] Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours[J]. Nature, 2012, 490(7418):61-70.
- [39] ROBSON M E, TUNG N, CONTE P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer[J]. Ann Oncol, 2019, 30(4):558-566.
- [40] Ettl J, Quek G W, Lee H, et al. Quality of life with talazoparib versus physician's choice of chemotherapy in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutation: patient-reported outcomes from the EMBRACA phase III trial[J]. Ann Oncol, 2018, 29(9):1939-1947.
- [41] CORTÉS J, ANDRÉ F, GONÇALVES A, et al. IMpassion132 Phase III trial: atezolizumab and chemotherapy in early relapsing metastatic triple-negative breast cancer[J]. Future Oncol, 2019, 15(17):1951-1961.
- [42] MA X, WANG X, HUANG J, et al. Bevacizumab addition in neoadjuvant treatment increases the pathological complete response rates in patients with HER-2 negative breast cancer especially triple negative breast cancer: a Meta-analysis [J]. PLoS One, 2016, 11 (8) : e0160148.
- [43] 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.
- [44] ASTVATSATURYAN K, YUE Y, WALTS A E, et al. Androgen receptor positive triple negative breast cancer: Clinicopathologic, prognostic, and predictive features[J]. PLoS One, 2018, 13(6):e0197827.
- [45] 徐子龙, 王遥, 谭炜焱, 等. 中医虚实辨证法辨治三阴性乳腺癌述评[J]. 西部中医药, 2023, 36(8):153-157.
- [46] 顾笑颜, 林昭伶, 钟悦, 等. 三阴性乳腺癌中医体质分布的Meta分析[J]. 西部中医药, 2023, 36(2):48-52.
- [47] 陈悦. 中西医结合治疗晚期三阴性乳腺癌的临床研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2019.
- [48] MENG H, PENG N, YU M, et al. Treatment of triple-negative breast cancer with Chinese herbal medicine: a prospective cohort study protocol [J]. Medicine, 2017, 96(44):e8408.
- [49] CHEN J, QIN Y, SUN C, et al. Clinical study on post-operative triple-negative breast cancer with Chinese medicine: study protocol for an observational cohort trial[J]. Medicine, 2018, 97(25):e11061.
- [50] WANG J, YANG X, HAN H, et al. Inhibition of growth and metastasis of triple-negative breast cancer targeted by Traditional Chinese Medicine Tubeimu in orthotopic mice models [J]. Chin J Cancer Res, 2018, 30(1):112-121.
- [51] 毛静瑜. 中医药治疗三阴性乳腺癌的Meta分析及临床研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2018.

收稿日期:2023-11-18

*基金项目:北京市科技计划项目(D161100005116005, Z191100008319006)。

作者简介:张佳慧(1994—),女,博士学位,医师。研究方向:乳腺癌的中西医结合防治。

△通讯作者:王笑民(1965—),男,博士研究生导师,主任医师。研究方向:恶性肿瘤的中西医结合防治。E-mail: wangxiaomin.bhtcm@126.com。