

免疫治疗及抗体偶联药物治疗三阴性乳腺癌的临床研究进展



杨 丹¹, 王金秀¹, 毛大华²

1. 贵州医科大学研究生院 (贵阳 550000)
2. 贵州医科大学附属乌当医院乳腺外科 (贵阳 550018)

【摘要】三阴性乳腺癌 (TNBC) 是乳腺癌的一种预后较差的分子亚型, 传统治疗手段有限; 但因其具有免疫微环境活性较强的特征, 为免疫治疗以及抗体偶联药物 (ADCs) 治疗提供了一定的生物学基础。现今, 免疫检查点抑制剂联合化疗, 以及 ADCs 类药物戈沙妥珠单抗、德曲妥珠单抗的相继问世, 改变了 TNBC 的治疗格局, 也为针对 TNBC 的新药研发提供了新的思路。本文对免疫治疗及 ADCs 治疗 TNBC 的临床研究进展进行综述, 以期对临床药物策略选择即未来研发趋势提供参考。

【关键词】三阴性乳腺癌; 免疫治疗; 抗体偶联药物; 临床试验; 免疫检查点抑制剂; 化疗

Progress of clinical research on immunotherapy and antibody-drug conjugates for the treatment of triple-negative breast cancer

YANG Dan¹, WANG Jinxiu¹, MAO Dahua²

1. Graduate School of Guizhou Medical University, Guiyang 550000, China
2. Department of Breast Surgery, Wudang Hospital Affiliated to Guizhou Medical University, Guiyang 550018, China

Corresponding author: MAO Dahua, Email: makg04@163.com

【Abstract】Triple-negative breast cancer (TNBC) is one of the prognosis poorer molecular subtypes of breast cancer with limited conventional treatments, however, it is characterized by a strong immune microenvironmental activity, which provides a certain biological basis for immunotherapy as well as antibody-drug conjugates (ADCs). Nowadays, the combination of immune checkpoint inhibitors and chemotherapy, as well as the successive introduction of ADCs such as sacituzumab govitecan and trastuzumab deruxtecan, has changed the therapeutic pattern of TNBC and provided new ideas for the development of new drugs for TNBC. In this paper, the clinical research progress of immunotherapy and ADCs for the treatment of TNBC is reviewed, in order to provide a reference for the strategy selection of clinical drugs, that is, the future research and development trend.

【Keywords】Triple-negative breast cancer; Immunotherapy; Antibody-drug conjugates; Clinical trials; Immune checkpoint inhibitors; Chemotherapy

DOI: 10.12173/j.issn.1008-049X.202402077

基金项目: 贵州省科技计划项目 (黔科合支撑 [2020]4Y124 号)

通信作者: 毛大华, 主任医师, Email: makg04@163.com

2020年国际癌症研究机构 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 调查数据显示, 女性乳腺癌首次超过肺癌成为最常见的癌症^[1]。其中, 三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 曾经是指不表达雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 和人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 的癌症^[2]。根据美国临床肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) / 美国病理学家协会 (College of American Pathologists, CAP) 的指南, 现在将“三阴”乳腺癌定义为: 免疫组化 (immunohistochemistry, IHC) 测定显示 ER 和 PR 的表达 < 1%, 且针对 HER2 的 IHC 测定结果为 0 至 1+, 或 IHC 2+ 但荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 结果阴性 (无扩增)^[3-5]。相比于其他类型的乳腺癌, TNBC 具有侵袭性强、易复发转移、预后不良等特征, 约占全部乳腺癌的 15%~20%^[6-7]。

与 ER 阳性亚型和 HER2 阳性亚型的乳腺癌不同, 目前, TNBC 尚无获批的靶向药^[8]。虽然存在乳腺癌易感基因 (breast cancer susceptibility genes, BRCA) 种系突变的乳腺癌患者可以从多聚 ADP 核糖聚合酶 (poly ADP ribose polymerase, PARP) 抑制剂治疗中获益, 但是靶向其他恶性肿瘤信号通路的治疗策略在 TNBC 中的疗效有待验证^[8]。既往研究认为, 乳腺恶性肿瘤属于“免疫冷性”肿瘤^[9], 乳腺癌患者不适用于免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs)。对乳腺癌免疫特征的逐渐深入研究发现, TNBC 具有较高肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor-infiltrating lymphocytes, TILs) 数目, 程序性死亡受体-配体 1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 表达水平和肿瘤突变负荷 (tumor mutation burden,

TMB), 提示的 TNBC 的肿瘤微环境免疫活性较强, 为免疫治疗在 TNBC 中应用提供了一定的药理学基础^[10]。

近年来, 抗体偶联药物 (antibody-drug conjugates, ADCs) 的研究如火如荼。其主要以抗体为载体, 将细胞毒性药物递送至肿瘤细胞中, 破坏双链 DNA, 进一步导致肿瘤细胞死亡, 从而实现高耐受性和增强的细胞毒性作用^[11]。戈沙妥珠单抗在乳腺癌领域的成功为 TNBC 的治疗方案提供了新的选择^[12]。本文将就国内现今免疫治疗及 ADCs 治疗 TNBC 的研究进行总结和展望。

1 TNBC的免疫治疗

ICIs 为黑色素瘤和肺癌等多种实体瘤的治疗带来了革命性的变化^[13-14]。目前, 研究的重点集中在程序性死亡受体-1 (programmed cell death-1, PD1)、PD-L1、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 等靶点。

早期, 在既往接受过多线治疗的患者中, ICIs 单药治疗的应答率介于 5%~20% 之间, 但有小部分患者可以从长期的 ICIs 治疗中获益^[15]。ICIs 单药目前未被国家药品监督管理局批准用于乳腺癌的治疗, 但美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准了 2 项单药用于与肿瘤类型无关的治疗^[16]。一项帕博利珠单抗针对高微卫星不稳定 (micro satellite instability-high, MSI-H) 实体瘤患者^[17], 一项帕博利珠单抗针对高 TMB 的肿瘤患者^[18-19], 但这些药物在乳腺癌中应用前景尚不明确。另外, 乳腺癌的与其他实体瘤相比, MSI-H 比例较低, 因此 ICI 单药治疗方案在乳腺癌领域前景有限^[20-21]。在 TNBC 治疗中, ICIs 更多地与化疗方案联用。具体见表 1。

表 1 TNBC 免疫疗法的确定性研究试验结果

Table 1. Results of confirmatory research trials of immunotherapy for TNBC

试验名称	治疗分组	样本量 (例)	人群	主要终点	主要结论
一线联合化疗					
IMpassion 130	白蛋白紫杉醇+ 安慰剂	902	晚期或转移 性TNBC	PFS、OS	白蛋白紫杉醇联合化疗, 在PFS上有显著获益。最终的OS分析中即使总生存期差异无统计学意义, 但在PD-L1阳性患者中观察到具有临床意义的OS获益, 中位OS显著改善7.5个月
	白蛋白紫杉醇+ 阿替利珠单抗				

续表1

试验名称	治疗分组	样本量 (例)	人群	主要终点	主要结论
IMpassion 131	紫杉醇+安慰剂 紫杉醇+ 阿替利珠单抗	651	晚期或转移性TNBC	PFS	未见明显获益
KEYNOTE-355	化疗 (紫杉醇/白蛋白紫杉醇/吉西他滨联合卡铂) +安慰剂 化疗+帕博利珠单抗	847	晚期或转移性TNBC	PFS、OS	在肿瘤表达PD-L1 (CPS \geq 10) 且既往未接受过治疗的局部复发性不可手术或转移性TNBC患者中, 帕博利珠单抗+化疗在OS方面显示出统计学意义和临床意义的改善
二线以上单药治疗					
KEYNOTE-119	化疗 (卡培他滨/艾瑞布林/吉西他滨/长春瑞滨) 帕博利珠单抗	622	晚期或转移性TNBC	OS	未见明显获益
二线以下联合化疗单臂试验					
ENHACNE1	帕博利珠单抗+艾瑞布林	167	转移性TNBC	安全性、耐受性、ORR	ORR=23.4%, 95%CI (17.2, 30.5), 并且耐受性良好

注: PFS: 无进展生存期; OS: 总生存期; CPS: 联合阳性评分。

1.1 阿替利珠单抗

阿替利珠单抗是一种人源化单克隆抗体, 作为 PD-L1 阻断剂, 于 2016 年获得 FDA 批准上市。阿替利珠单抗能与肿瘤细胞上的 PD-L1 结合, 并阻断其与 T 细胞及抗原递呈细胞 PD-1 的相互作用, 从而解除 PD-1 介导的免疫抑制, 促进 T 细胞攻击肿瘤细胞。阿替利珠单抗与卡铂和依托泊苷联合用于广泛期小细胞肺癌患者的一线治疗^[22]。符合 $\geq 50\%$ 肿瘤细胞 PD-L1 染色阳性 (TC $\geq 50\%$) 或肿瘤浸润 PD-L1 阳性免疫细胞 (IC) 覆盖 $\geq 10\%$ 的肿瘤面积 (IC $\geq 10\%$) 且表皮生长因子受体基因突变阴性和间变性淋巴瘤激酶阴性的转移性非小细胞肺癌, 阿替利珠单抗获批了一线单药治疗。在肝细胞癌领域, 与贝伐珠单抗联用治疗既往未接受过全身系统性治疗的不可切除肝细胞癌患者^[23]。相比之下, 在乳腺癌领域中的应用探索受到了一定的阻碍^[24]。

IMpassion 130 试验是首个在 TNBC 研究中显示在标准一线化疗中添加 ICI 可获得 OS 获益的研究^[25]。该试验纳入未经治疗的 TNBC 患者接受抗 PD-L1 单克隆抗体阿替利珠联合白蛋白结合型紫杉醇或安慰剂联合白蛋白结合型紫杉醇治疗。在 PD-L1 阳性 (PDL-1 阳性免疫细胞占

比 $\geq 1\%$) 患者群体中, 与安慰剂联合白蛋白紫杉醇相比, 阿替利珠联合白蛋白紫杉醇组应答率 (response rate, RR) ICI 组 56.0% vs. 安慰剂组 45.9%)、PFS [HR=0.62, 95%CI (0.49, 0.78)] 和 OS [HR=0.62, 95%CI (0.45, 0.86)] 体现出一定优势。在此之后, IMpassion 131 研究在更为广泛使用的紫杉醇基础上添加阿替利珠单抗以期确认患者获益; 然而, 无论是在总体研究人群还是在 PD-L1 阳性的人群均未报告患者获益^[26], 阿替利珠单抗的 TNBC 适应症于 2021 年 8 月被撤回。

1.2 帕博利珠单抗

帕博利珠单抗作为一种单克隆抗体, 作为 PD-1 抑制剂能与 PD-1 受体结合并阻断其与 PD-L1 和 PD-L2 的相互作用, 从而释放 PD-1 通路介导的对免疫应答 (包括抗肿瘤免疫应答) 的抑制作用, PD-1 或其配体的抗体阻断这一通路, 已在多种不同类型癌症患者中表现出了临床疗效, 包括黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾细胞癌、膀胱癌和霍奇金淋巴瘤。

在 KEYNOTE-119 研究中, 对于既往接受过治疗 TNBC 患者, 与标准化疗相比, 帕博利珠单抗单药治疗并无明显疗效。不论患者的 PD-L1 状态如何, 均将其纳入研究可能会

影响研究结果^[27]。探索性亚组分析结果显示，联合阳性评分（combined positive score, CPS）达到或超过20分的109名患者中，帕博利珠单抗可能会带来益处，ORR为26%，化疗组为12%^[28]。这一CPS评分临界值高于一线治疗中获得显著疗效所需的临界值10分^[29]。对照组化疗的选择（不允许使用铂类药物）也影响了KEYNOTE-119数据在PD-L1阳性患者的通用性。目前，这些结果已基本被一线研究的数据所取代^[27]。帕博利珠单抗与白蛋白紫杉醇、紫杉醇或者吉西他滨-卡铂双联疗法合用，对于PD-L1阳性（CPS ≥ 10），辅助或新辅助治疗后6~12个月内复发的转移性TNBC的患者群体中均表现有益^[30]。根据CPS的界值不同，发现帕博利珠单抗联合化疗在CPS ≥ 20的人群中获益最为显著，其他依次是CPS ≥ 10的人群和CPS ≥ 1的患者。在CPS ≥ 1的患者中，帕博利珠单抗联合化疗的获益趋势非常明显。相比联合化疗，帕博利珠单抗单药在既往接受过一线或二线系统治疗的转移性TNBC患者中对比卡培他滨、艾瑞布林、吉西他滨或长春瑞滨之一的化疗方案未见获益。而一项单臂研究中，艾瑞布林和帕博利珠单抗联用已显示出转移性TNBC患者中较长的OS获益^[31]。

遗憾的是，大多数接受ICIs治疗的患者均会产生获得性耐药性，尽管有一小部分患者会从长期缓解中获益。联合疗法包括ICIs与放疗和（或）PARP抑制剂^[26,32]、溶瘤性病毒^[33]和疫苗^[34]，以尝试克服原发性和获得性ICIs耐药性。

2 TNBC的抗体偶联药物治疗

ADCs是一类药物，具有单克隆抗体、有效载荷和接头，对单克隆抗体识别的细胞表面蛋白具有高特异性和亲和力。ADCs与膜抗原结合，然后在抗原内化后，响应溶酶体的低pH值，将有效载荷（一种毒性物质）递送至癌细胞细胞质中^[35]。释放到细胞质中的有效载荷具有剧毒，靶向癌细胞的DNA结构、微管形成或蛋白质合成；同时，有效载荷也可以分布到邻近的癌细胞中，以诱导旁观者效应。尽管大多数肿瘤表现出异质性，并且一些邻近的癌细胞无ADCs的靶抗原，但一些ADCs的有效载荷可以分布到邻近的抗原阴性细胞^[36]。然而，一些ADCs，如用于HER2阳性乳腺癌的恩美曲妥珠单抗（T-DM1）具有不可切割的连接子，不支持旁观者效应^[37]。因此，一些ADCs作为一种治疗载体，将高毒性化疗药物输送到具有异质性癌细胞的肿瘤微环境中，并最大限度地减少脱靶药物递送。目前国内成功上市5款ADCs药物，适应症集中在乳腺癌、胃癌和白血病。对于HER2阳性的乳腺癌患者，靶向HER2的ADCs药物恩美曲妥珠单抗在HER2阳性患者中表现出良好的临床疗效。同类药物德曲妥珠单抗，进一步细分了HER2低表达的患者，为TNBC患者提供了新的治疗选择。

迄今为止，已有3种ADCs在TNBC中显示出临床应用价值。迄今已有两种获准用于临床^[38]，具体见表2。

表2 TNBC ADCs药物的确证性研究试验结果

Table 2. Results of confirmatory research trials of ADCs drugs for TNBC

试验名称	治疗分组	样本量 (例)	人群	主要 终点	主要结论
ASCENT	化疗（卡培他滨/ 艾瑞布林/吉西他 滨/长春瑞滨） 戈沙妥珠单抗（靶 向Trop2 ADCs）	468	至少接受过二线 以上复发或难治 性转移性TNBC	PFS	研究结果显示，在既往多线耐药的难治性TNBC患者中，戈沙妥珠单抗成功将中位PFS延长了数倍（5.6个月 vs. 1.7个月，HR=0.41， $P<0.0001$ ），同时还延长了5.4个月的中位OS（12.1个月 vs. 6.7个月，HR=0.48， $P<0.0001$ ）。
DESTINY BREAST-04	化疗（卡培他滨/ 艾瑞布林/吉西他 滨/紫杉醇/白蛋白 紫杉醇）	557	至少接受过二线 以上的HER2低 表达乳腺癌	PFS	德曲妥珠单抗相较于化疗方案，可以近乎翻倍延长患者的PFS（10.1个月 vs. 5.4个月，HR=0.51），同时降低49%的疾病进展或死亡风险；显著延长患者的OS至史无前例的近24个月（23.9个月 vs. 17.5个月，HR=0.64），同时降低36%的死亡风险。

2.1 戈沙妥珠单抗

滋养层细胞表面抗 2 (trophoblast cell-surface antigen 2, Trop2) 是一种跨膜蛋白, 在一些癌症中过表达, 包括乳腺癌、宫颈癌、结直肠癌、胃癌、前列腺癌、肺癌、食管癌和口腔癌^[39]。Trop2 使用钙的内部来源介导钙信号传导, 从而导致细胞存活、增殖和自我更新。一项研究表明, Trop2 的表达与乳腺癌组织样本中间充质细胞标志物 E-钙粘蛋白的表达呈负相关。而 TNBC 患者的 Trop2 上调和 E-钙粘蛋白下调水平高于其他乳腺癌亚型患者^[40]。

戈沙妥珠单抗可以将拓扑异构酶 1 抑制剂 SN38 运送到表达 Trop2 的肿瘤细胞中, 以有针对性地杀伤肿瘤细胞。一项针对上皮肿瘤患者的 II 期临床研究纳入 144 名 TNBC 患者 (占研究参与者的 29%) 显示, TNBC 群组的 ORR 为 33.3%^[41]。随后, ASCENT 试验的 III 期数据也得到了证实^[42]。随机接受戈沙妥珠单抗或由医生选择的单药化疗 (卡培他滨 / 艾瑞布林 / 吉西他滨 / 长春瑞滨), 戈沙妥珠单抗可明显改善 ORR (35% vs. 5%)、PFS [HR=0.43, 95%CI (0.35, 0.54)] 和 OS [HR=0.51, 95%CI (0.41 vs. 0.62)]。Trop2 水平与 ADCs 的获益无明显相关性, 在预先指定的亚组中也未发现异质性效应。在一项后续的亚组分析中, 纳入了 61 例稳定脑转移的患者, 观察到一定的中位 PFS 延长, 与戈沙妥珠单抗中细胞毒性部分 SN38 可以穿透血脑屏障有关^[43-44]。

2.2 德曲妥珠单抗

德曲妥珠单抗由靶向 HER-2 的曲妥珠单抗和拓扑异构酶抑制剂 DXd 组成, 其药物抗体比达 8 : 1, 独特的四肽连接子设计使其在肿瘤细胞中被表达上调的溶酶体酶选择性裂解, 有效载荷优先释放, 既保证了在循环中的稳定性, 也保证了在肿瘤细胞中的特异杀伤作用^[45]。

在既往治疗过的 HER2 阳性的晚期乳腺癌中, 德曲妥珠单抗具有极佳的临床表现^[46]。但在免疫组化结果为 1+ 或 2+ 的 HER2 低表达的患者中也观察到了抗肿瘤活性, 随后即开展了 DESTINY-Breast04 研究, 其中 557 例 HER2 低表达患者, 其中包括了 67 例 HER2 阴性, 即 TNBC 患者被随机分配至德曲妥珠单抗或医生选择的化疗^[47-48]。该研究达到了主要终点, 报告称 ER 阳性队列的中位 PFS 显著延长, 但在 ER 阴性患者中也显示

出有效的疗效 [中位 PFS 8.5 个月 vs. 2.9 个月, HR=0.46, 95%CI (0.24, 0.89)]^[49]。尽管 TNBC 队列规模较小, 但该研究已经为多达 60% 的 ER 阴性 /HER2 低水平晚期乳腺癌患者确定了有效的治疗方法。虽然 DESTINY-Breast04 中最常见的 III 级不良事件是中性粒细胞减少 (13.7%)、贫血 (8%) 和疲劳 (8%), 但德曲妥珠单抗组有 12% 的参与者发生间质性肺病或肺炎, 而化疗组 < 1%。虽然其中大多数是 I 级或 II 级, 但有 3 例患者死于该并发症 (0.8%)。此外德曲妥珠单抗组中也有 17 例患者 (4.6%) 发生左心室功能不全。因此, 在选择注射用德曲妥珠单抗患者时必须注意, 密切监测对于尽早发现和治疗心脏和呼吸功能的变化至关重要。

3 结语

ICIs 的引入以及 ADCs 的问世最终拓宽了 TNBC 的治疗前景, 但其生存率仍远远落后于 ER 阳性或 HER2 阳性患者。以 ICI 联用化疗, 开发 ADCs 类药物进行精准治疗的方案, 正在逐渐为 TNBC 的治疗带来曙光。目前, TNBC 包含了一组不同的乳腺癌, 只有找出其独特的分子特征所带来的潜在弱点并将其作为治疗目标, 才能对其进行最佳治疗。

在免疫治疗领域, 可以通过类似阿替利珠单抗在非小细胞肺癌中 CPS 的确定过程, 寻找 PD-L1 阳性率界值, 通过精准治疗手段, 进一步了解 TNBC 患者的突变特征, 在治疗早期即筛选可以用 PD-L1 单抗的 TNBC 患者, 考虑与放化疗联用是未来治疗方案的新趋势。此外, 免疫治疗持续时间仍是困扰临床医生的一个问题。目前, 大型随机试验表明, 免疫疗法可以产生持久的反应, 而是否应该持续使用 ICI 到疾病进展或转移、是否会引发长期毒性仍有待于临床观察。免疫治疗耐药是 TNBC 患者 OS 较短的原因之一, 进一步探索耐药机制, 通过肿瘤疫苗、细胞基因治疗等方式解决耐药难题, 将会是未来免疫治疗研究的新方向。既往 TNBC 较为依赖于化疗, ADCs 药物利用单克隆抗体精准递送细胞毒类小分子至肿瘤细胞当中, 已经在 TNBC 中表现出临床优势。Trop2 靶点实体瘤中均有大范围表达, 相较于其他分型的乳腺癌, Trop2 在 TNBC 中表达水平尤其突出, 因此优化 Trop2 ADCs 中的单克隆抗体以

及连接子, 筛选合适的小分子的细胞毒类药物均是作为 ADCs 药物研发的方向, 现阶段已有多款 Trop2 ADCs 在临床研究阶段。而 HER2 作为一个在乳腺癌领域成熟的靶点, 以 ADCs 的方式成药, 筛选 TNBC 中的 HER2 低表达的亚组, 提供了一项新的治疗选择。

随着对 TNBC 分子特征、肿瘤免疫微环境的认识逐渐加深, 以分子分型为基础有待于对 TNBC 进行进一步拆分, 以实现精准治疗, 提高整体治疗效果。

参考文献

- 1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, 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. DOI: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660).
- 2 Tong L, Yu X, Wang S, et al. Research progress on molecular subtyping and modern treatment of triple-negative breast cancer[J]. *Breast Cancer (Dove Med Press)*, 2023, 15: 647–658. DOI: [10.2147/BCTT.S426121](https://doi.org/10.2147/BCTT.S426121).
- 3 Hammond ME, Hayes DF, 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 (unabridged version)[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2010, 134(7): e48–72. DOI: [10.5858/134.7.e48](https://doi.org/10.5858/134.7.e48).
- 4 Hammond ME, Hayes DF, 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. DOI: [10.1200/JCO.2009.25.6529](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.6529).
- 5 Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American society of clinical oncology/college of American pathologists clinical practice guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(31): 3997–4013. DOI: [10.1200/JCO.2013.50.9984](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.9984).
- 6 Lin NU, Claus E, Sohl J, et al. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases[J]. *Cancer*, 2008, 113(10): 2638–2645. DOI: [10.1002/encr.23930](https://doi.org/10.1002/encr.23930).
- 7 Morris GJ, Naidu S, Topham AK, et al. Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed african-American and caucasian patients: a single-institution compilation compared with the national cancer institute's surveillance, epidemiology, and end results database[J]. *Cancer*, 2007, 110(4): 876–884. DOI: [10.1002/encr.22836](https://doi.org/10.1002/encr.22836).
- 8 Zhu S, Wu Y, Song B, et al. Recent advances in targeted strategies for triple-negative breast cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 100. DOI: [10.1186/s13045-023-01497-3](https://doi.org/10.1186/s13045-023-01497-3).
- 9 Debieu V, De Caluwé A, Wang X, et al. Immunotherapy in breast cancer: an overview of current strategies and perspectives[J]. *NPJ Breast Cancer*, 2023, 9(1): 7. DOI: [10.1038/s41523-023-00508-3](https://doi.org/10.1038/s41523-023-00508-3).
- 10 Keenan TE, Tolaney SM. Role of immunotherapy in triple-negative breast cancer[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(4): 479–489. DOI: [10.6004/jnccn.2020.7554](https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.7554).
- 11 Chu Y, Zhou X, Wang X. Antibody-drug conjugates for the treatment of lymphoma: clinical advances and latest progress[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 88. DOI: [10.1186/s13045-021-01097-z](https://doi.org/10.1186/s13045-021-01097-z).
- 12 林云, 张妍, 陈曦. 靶向 Trop2 的抗体偶联药物治疗三阴性乳腺癌的研究进展 [J]. *中国肿瘤临床*, 2023, 50(18): 946–950. [Lin Y, Zhang Y, Chen X. Research progress of antibody-drug conjugates targeting Trop2 in the treatment of triple negative breast cancer[J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2023, 50(18): 946–950.] DOI: [10.12354/j.issn.1000-8179.2023.20230488](https://doi.org/10.12354/j.issn.1000-8179.2023.20230488).
- 13 Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(16): 1535–1546. DOI: [10.1056/NEJMoa1910836](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910836).
- 14 Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2078–2092. DOI: [10.1056/NEJMoa1801005](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005).
- 15 Nanda R, Chow LQ, Dees EC, et al. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: phase Ib KEYNOTE-012 study[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(21): 2460–2467. DOI: [10.1200/jco.2015.64.8931](https://doi.org/10.1200/jco.2015.64.8931).
- 16 Lu CC, Beckman RA, Li XN, et al. Tumor-agnostic approvals: insights and practical considerations[J]. *Clin*

- Cancer Res, 2024, 30(3): 480–488. DOI: [10.1158/1078-0432.Ccr-23-1340](https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-23-1340).
- 17 Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, et al. FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of microsatellite instability–high solid tumors[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(13): 3753–3758. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-18-4070](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-4070).
- 18 Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair–deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE–158 study[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(1): 1–10. DOI: [10.1200/JCO.19.02105](https://doi.org/10.1200/JCO.19.02105).
- 19 Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD–1 blockade in tumors with mismatch–repair deficiency[J]. N Engl J Med, 2015, 372(26): 2509–2520. DOI: [10.1056/NEJMoa1500596](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500596).
- 20 Cortes–Ciriano I, Lee S, Park WY, et al. A molecular portrait of microsatellite instability across multiple cancers[J]. Nat Commun, 2017, 8: 15180. DOI: [10.1038/ncomms15180](https://doi.org/10.1038/ncomms15180).
- 21 Bonneville R, Krook MA, Kautto EA, et al. Landscape of microsatellite instability across 39 cancer types[J]. JCO Precision Oncology, 2017, 2017: PO.17.00073. DOI: [10.1200/po.17.00073](https://doi.org/10.1200/po.17.00073).
- 22 张凤, 姜曼, 周娜, 等. 小细胞肺癌精准治疗进展 [J]. 精准医学杂志, 2022, 37(2): 184–188. [Zhang F, Jiang M, Zhou N, et al. Progress in precision therapy for small cell lung cancer[J]. Journal of Precision Medicine, 2022, 37(2): 184–188.] DOI: [10.13362/j.jpmed.202202019](https://doi.org/10.13362/j.jpmed.202202019).
- 23 Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. N Engl J Med, 2020, 382(20): 1894–1905. DOI: [10.1056/NEJMoa1915745](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745).
- 24 Kwapisz D. Pembrolizumab and atezolizumab in triple–negative breast cancer[J]. Cancer Immunol Immunother, 2021, 70(3): 607–617. DOI: [10.1007/s00262-020-02736-z](https://doi.org/10.1007/s00262-020-02736-z).
- 25 Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and nab–paclitaxel in advanced triple–negative breast cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 379(22): 2108–2121. DOI: [10.1056/NEJMoa1809615](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809615).
- 26 Miles D, Gligorov J, André F, et al. Primary results from IMpassion131, a double–blind, placebo–controlled, randomised phase III trial of first–line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple–negative breast cancer[J]. Ann Oncol, 2021, 32(8): 994–1004. DOI: [10.1016/j.annonc.2021.05.801](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.801).
- 27 Winer EP, Lipatov O, Im S–A, et al. Pembrolizumab versus investigator–choice chemotherapy for metastatic triple–negative breast cancer (KEYNOTE–119): a randomised, open–label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(4): 499–511. DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30754-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30754-3).
- 28 Cortés J, Lipatov O, Im SA, et al. LBA21–KEYNOTE–119: phase III study of pembrolizumab (pembro) versus single–agent chemotherapy (chemo) for metastatic triple negative breast cancer (mTNBC)[J]. Ann Oncol, 2019, 30: v859–v860. DOI: [10.1093/annonc/mdz394.010](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394.010).
- 29 Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, 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]. Lancet, 2020, 396(10265): 1817–1828. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)32531-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32531-9).
- 30 Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple–negative breast cancer[J]. N Engl J Med, 2022, 387(3): 217–226. DOI: [10.1056/NEJMoa2202809](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202809).
- 31 Tolaney SM, Kalinsky K, Kaklamani VG, et al. Eribulin plus pembrolizumab in patients with metastatic triple–negative breast cancer (ENHANCE 1): a phase Ib/II study[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(11): 3061–3068. DOI: [10.1158/1078-0432.Ccr-20-4726](https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-20-4726).
- 32 Loap P, Loirat D, Berger F, et al. Concurrent olaparib and radiotherapy in patients with triple–negative breast cancer: the phase 1 olaparib and radiation therapy for triple–negative breast cancer trial[J]. JAMA Oncol, 2022, 8(12): 1802–1808. DOI: [10.1001/jamaoncol.2022.5074](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.5074).
- 33 Yuan Y, Egelston C, Colunga Flores O, et al. CF33–hNIS–anti–PD–L1 oncolytic virus followed by trastuzumab–deruxtecan in a patient with metastatic triple negative breast cancer: a case study[J]. Ther Adv Med Oncol, 2023, 15: 17588359231210675. DOI: [10.1177/17588359231210675](https://doi.org/10.1177/17588359231210675).
- 34 Corti C, Giachetti P, Eggermont AMM, et al. Therapeutic vaccines for breast cancer: has the time finally come?[J]. Eur J Cancer, 2022, 160: 150–174. DOI: [10.1016/j.ejca.2022.05.010](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.05.010).

- 2021.10.027.
- 35 Vankemmelbeke M, Durrant L. Third-generation antibody drug conjugates for cancer therapy—a balancing act[J]. *Ther Deliv*, 2016, 7(3): 141–144. DOI: [10.4155/tde-2016-0002](https://doi.org/10.4155/tde-2016-0002).
- 36 Li CW, Lim SO, Chung EM, et al. Eradication of triple-negative breast cancer cells by targeting glycosylated PD-L1[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(2): 187–201. e10. DOI: [10.1016/j.ccell.2018.01.009](https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.01.009).
- 37 Barroso-Sousa R, Tolaney SM. Clinical development of new antibody–drug conjugates in breast cancer: to infinity and beyond[J]. *BioDrugs*, 2021, 35(2): 159–174. DOI: [10.1007/s40259-021-00472-z](https://doi.org/10.1007/s40259-021-00472-z).
- 38 Morrison L, Okines A. Systemic therapy for metastatic triple negative breast cancer: current treatments and future directions[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(15): 3801. DOI: [10.3390/cancers15153801](https://doi.org/10.3390/cancers15153801).
- 39 Shvartsur A, Bonavida B. Trop2 and its overexpression in cancers: regulation and clinical/therapeutic implications[J]. *Genes Cancer*, 2015, 6(3–4): 84–105. DOI: [10.18632/genesandcancer.40](https://doi.org/10.18632/genesandcancer.40).
- 40 Zhao W, Kuai X, Zhou X, et al. Trop2 is a potential biomarker for the promotion of EMT in human breast cancer[J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(2): 759–766. DOI: [10.3892/or.2018.6496](https://doi.org/10.3892/or.2018.6496).
- 41 Bardia A, Messersmith WA, Kio EA, et al. Sacituzumab govitecan, a Trop-2-directed antibody–drug conjugate, for patients with epithelial cancer: final safety and efficacy results from the phase I/II IMMU-132-01 basket trial[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(6): 746–756. DOI: [10.1016/j.annonc.2021.03.005](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.03.005).
- 42 Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(16): 1529–1541. DOI: [10.1056/NEJMoa2028485](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028485).
- 43 Diéras V, Weaver R, Tolaney SM, et al. Abstract PD13-07: Subgroup analysis of patients with brain metastases from the phase 3 ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(4_Supplement): PD13-07–PD13-07. DOI: [10.1158/1538-7445.SABCS20-PD13-07](https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS20-PD13-07).
- 44 Vejjasilpa K, Nasongkla N, Manaspon C, et al. Antitumor efficacy and intratumoral distribution of SN-38 from polymeric depots in brain tumor model[J]. *Exp Bio Med*, 2015, 240(12): 1640–1647. DOI: [10.1177/1535370215590819](https://doi.org/10.1177/1535370215590819).
- 45 邢钊敏. 德曲妥珠单抗 (T-DXd) 治疗 HER-2 低表达乳腺癌的研究进展 [J]. *实用医学研究*, 2023, 5(3): 10–13. [Xing ZM. Research progress of trastuzumab (T-DXd) in the treatment of HER-low expression breast cancer[J]. *Journal of Practical Medical Research*, 2023, 5(3): 10–13.] DOI: [10.12346/pmr.v5i3.8511](https://doi.org/10.12346/pmr.v5i3.8511).
- 46 Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 382(7): 610–621. DOI: [10.1056/NEJMoa1914510](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914510).
- 47 Modi S, Park H, Murthy RK, et al. Antitumor activity and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-low-expressing advanced breast cancer: results from a phase Ib study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(17): 1887–1896. DOI: [10.1200/JCO.19.02318](https://doi.org/10.1200/JCO.19.02318).
- 48 Diéras V, Deluche E, Lusque A, et al. Abstract PD8-02: trastuzumab deruxtecan (T-DXd) for advanced breast cancer patients (ABC), regardless HER2 status: a phase II study with biomarkers analysis (DAISY)[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(4_Supplement): PD8-02. DOI: [10.1158/1538-7445.SABCS21-PD8-02](https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS21-PD8-02).
- 49 Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(1): 9–20. DOI: [10.1056/NEJMoa2203690](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203690).

收稿日期: 2024 年 02 月 20 日 修回日期: 2024 年 03 月 28 日
本文编辑: 李 阳 钟巧妮