

中国晚期三阴性乳腺癌临床诊疗指南 (2024 版)

中国抗癌协会乳腺癌专业委员会 中国抗癌协会国际医疗交流分会
中国医师协会肿瘤医师分会乳腺癌学组

通信作者:袁芃,国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院特需医疗部,北京 100021,Email:yuanpeng01@hotmail.com;徐兵河,国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院药物临床试验研究中心,北京 100021,Email:bhxu@hotmail.com

【摘要】 乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤,2020年GLOBOCAN流行病学数据显示,乳腺癌首次超过肺癌成为全球第一高发的恶性肿瘤,严重威胁女性健康。相较于欧美人群,中国女性患者的乳腺癌发病率相对较低,但是随着近年来生活方式、饮食习惯的改变等,中国人群乳腺癌发病逐年增加。中国2020年年年龄标化的乳腺癌发病率达到39.1/10万,新发乳腺癌达41.6万例,占全球每年新发乳腺癌总人数的18.4%。乳腺癌防治工作也日益严峻,其中,三阴性乳腺癌作为一种恶性程度高、预后较差的乳腺癌亚型,由于以往缺乏明确的治疗靶点,近年来治疗进展缓慢。尤其是晚期三阴性乳腺癌的治疗,由于治疗手段相对有限,有待进一步优化治疗建议。因此,在中国抗癌协会乳腺癌专业委员会、中国抗癌协会国际医疗交流分会和中国医师协会肿瘤医师分会乳腺癌学组的倡导下,中国乳腺癌各学科诊疗专家组结合国内外最新研究证据、治疗理念和经验,制定了中国晚期三阴性乳腺癌临床诊疗指南(2024版),旨在优化中国晚期三阴性乳腺癌精准治疗决策。

【关键词】 乳腺肿瘤; 晚期三阴性乳腺癌; 诊断; 治疗; 指南

基金项目:国家自然科学基金(82172650)

实践指南注册:国际实践指南注册与透明化平台,PREPARE-2024CN178

Guidelines for clinical diagnosis and treatment of advanced triple negative breast cancer in China (2024 edition)

The Society of Breast Cancer China Anti-Cancer Association; International Medical Exchange Society, China Anti-Cancer Association; Breast Cancer Group, Branch of Oncologist, Chinese Medical Doctor Association

Corresponding authors: Yuan Peng, Department of VIP Medical Services, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China, Email: yuanpeng01@hotmail.com; Xu Binghe, Department of Clinical Trials Center, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China, Email: bhxu@hotmail.com

【Abstract】 Breast cancer ranks as the most common female malignancy worldwide. Data from GLOBOCAN 2020 showed that breast cancer surpassed lung cancer and become the leading malignancy globally which was a serious threat to women's health. Different from Caucasian, there is

DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20240118-00034

收稿日期 2024-01-18 本文编辑 殷宝侠

引用本文:中国抗癌协会乳腺癌专业委员会,中国抗癌协会国际医疗交流分会,中国医师协会肿瘤医师分会乳腺癌学组.中国晚期三阴性乳腺癌临床诊疗指南(2024版)[J].中华肿瘤杂志,2024,46(6):471-480. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20240118-00034.



a lower prevalence of breast cancer in Chinese women. However, the age-standardized incidence rate of breast cancer in China has reached to 39.1 per 100,000 in 2020, with 416,000 new cases, accounting for 18.4% of global breast cancer burden, due to multiple factors such as lifestyle and dietary habits changes in recent years. The treatment and prevention of breast cancer are becoming increasingly a tuff task. In addition, triple-negative breast cancer (TNBC) is a subtype with higher malignancy and worse prognosis. Due to lack of specific therapeutic targets, less treatment progress has been made in recent years. There is even less progress in the therapy of advanced TNBC, but huge unmet needs exist for further therapeutic optimization. Echoing advocacy from The Society of Breast Cancer China Anti-Cancer Association; International Medical Exchange Society, China Anti-Cancer Association; Breast Cancer Group, Branch of Oncologist, Chinese Medical Doctor Association, top experts from multidisciplinary departments of breast cancer in China have consensus on this "Guidelines for clinical diagnosis and treatment of advanced triple-negative breast cancer in China (2024 edition)" according to the latest evidence based updates. We hope this pater can guide or optimize the precise therapeutic decision-making for advanced triple-negative breast cancer in China.

【 Key words 】 Breast neoplasms; Advanced triple-negative breast cancer; Diagnosis; Therapy; Guideline

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82172650)

Practice guideline registration: Practice Guideline Registration for Transparency, PREPARE-2024CN178

中国 2020 年年龄标化的乳腺癌发病率达到 39.1/10 万,新发乳腺癌病例达到 41.6 万人,占全球每年新发乳腺癌总人数的 18.4%^[1]。三阴性乳腺癌是指雌激素受体(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, HER-2)表达均为阴性的一类乳腺癌,即为 ER 和 PR 表达均 <1%,且 HER-2 阴性[免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)0、IHC 1+、IHC 2+且原位杂交(in situ hybridization, ISH)-],约占所有乳腺癌亚型的 15%~20%^[2-3]。与其他乳腺癌亚型相比,三阴性乳腺癌是一类异质性很强的疾病,常见于年轻女性,具有分化差、侵袭性强、更早且更易发生复发转移的特点,超过 1/3 的三阴性乳腺癌患者会发生复发或远处转移^[4]。复发或转移性三阴性乳腺癌通常预后较差,5 年生存率不足 15%,显著低于乳腺癌患者整体 5 年生存率(31%)^[5-6],其治疗的主要目标是延缓疾病进展,延长生存时间,改善患者生活质量。

现有临床实践中,晚期三阴性乳腺癌标准治疗手段仍以化疗为主,新的治疗药物如聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP ribose polymerase, PARP)抑制剂、免疫检查点抑制剂以及抗体偶联药物(antibody-drug conjugate, ADC)已经获批用于三阴性乳腺癌的治疗,显著改善了三阴性乳腺癌患者的预后,但仍存在诸多未知问题需通过临床研究进一步验证,因此对临床实践仍需加以规范。在中国抗癌协会乳腺癌专业委员会、中国抗癌协会国际医疗

交流分会、中国医师协会肿瘤医师分会乳腺癌学组的倡导下,中国乳腺癌各学科诊疗专家组结合国内外最新研究证据、治疗理念和经验,经过共识会议制定了《中国晚期三阴性乳腺癌临床诊疗指南(2024 版)》,本指南聚焦于不可手术的初诊 IV 期或复发转移三阴性乳腺癌患者的诊疗指导。

指南制定方法:(1)成立指南制定专家组:本指南制定专家组由肿瘤内科、乳腺外科、甲乳外科等专家共同组成;(2)文献检索方法:文献检索主要来自外文数据库(PubMed、Embase 和 Cochrane Library)和中文数据库(中国生物医学文献数据库、中国知网和万方数据知识服务平台),检索时间截至 2023 年 11 月 30 日;(3)证据质量和推荐强度:本指南依据循证医学证据质量和推荐强度,按照推荐意见分级的评估、制订及评价(the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)方法对证据质量和推荐意见进行分级(表 1);(4)指南制定:指南制定工作组多次召开线上共识会议,对本指南内容进行了充分讨论,对于指南意见推荐强度等级、证据质量级别征询全体专家意见,获得 70% 以上的专家认可作为通过。执笔作者整理出初稿后,由其他专家组成员进行审核修改,并完成最终定稿。

一、晚期三阴性乳腺癌肿瘤评估原则

(一)一般状态评估及影像学检查

对于初诊乳腺癌患者,诊断分期相关检查至少应包括病史、体格检查、实验室检查(如血常规、肝肾功能、凝血功能、肿瘤标志物等)和影像学检查



表 1 证据质量分级和推荐强度分级及定义

证据级别	定义
证据质量分级	
高(A)	进一步研究也不可能改变该疗效评估结果的可信度
中(B)	进一步研究很可能影响该疗效评估结果的可信度,且可能改变该评估结果
低(C)	进一步研究极有可能影响该疗效评估结果的可信度,且该评估结果很可能改变
极低(D)	任何疗效评估结果都很不确定
推荐强度分级	
强(1级)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱(2级)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

(超声、CT等),同时要对主要脏器进行功能评估(包括肝、肾、心脏等)。

建议对怀疑脏器转移的患者行胸部、腹部(盆腔)增强CT或MRI、骨放射性核素扫描等影像学检查,也可以选择正电子发射计算机断层扫描更加准确全面地评估转移情况。复发转移后疾病进展迅速患者,应根据具体情况进行头颅影像学检查,包括头部增强MRI或CT(首选增强MRI)。

疗效评估方面以影像学检查为主要依据。建议遵循实体肿瘤临床疗效评价标准 1.1 版进行疗效评估。按时进行安全性评估(每周或根据病情需要),包括血液学检查、评估治疗耐受性等。实际工作中应根据患者的病情、症状变化和治疗手段,决定复查的间隔和复查的方式。原则上 6~8 周对病灶进行影像学检查,对于不同治疗的具体评价间隔还应综合考虑疾病进展速度、转移部位和范围以及治疗方式来决定。如果怀疑疾病进展或出现明显疾病相关症状,应及时采取进一步检查。如果患者仅存在不可测量病灶,如骨转移病灶、癌性淋巴管炎、胸腔积液等,则需要结合患者症状、实验室检查、肿瘤标志物、影像学表现等进行综合评估。

(二)病理学检查

对于初诊IV期的乳腺癌患者,治疗前应行穿刺活检,进行病理学检测。

经影像学检查提示复发转移时,应积极鼓励对复发或转移部位进行二次活检及免疫组化检测,以明确诊断和重新评估受体状态,尤其对于孤立性转移灶意义更为重大。对于无法获得组织病理学的患者可以选择细胞学检测。如无法获得复发转移病灶时,建议对原发灶组织的病理分型情况再次确认。

原发灶与转移灶检测结果不同,后续治疗如何决策,仍未有定论。建议按照最近一次受体情况治疗。

(三)生物标志物检测

生物标志物检测对三阴性乳腺癌的精准治疗方案选择具有重要参考意义。

1. 乳腺癌易感基因(breast cancer susceptibility gene, BRCA)1/2 检测建议:对于晚期三阴性乳腺癌患者从治疗方案制定的必要性出发,推荐进行BRCA1/2 检测,明确是否存在胚系BRCA突变。

2. 程序性死亡受体配体 1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)检测建议:临床研究显示PD-L1 表达水平与程序性死亡受体 1(programmed cell death-1, PD-1)/PD-L1 抑制剂疗效相关,PD-L1 表达水平的准确评估将会影响患者的后续治疗。检测方式目前主要依赖IHC,由于临床上药物适应证及检测标准不同,因此建议根据不同抗PD-1/PD-L1 药物选择相应的检测抗体及检测平台。例如:综合阳性评分(combined positive score, CPS),评分公式为

$$\frac{\text{PD-L1染色细胞数(肿瘤细胞、淋巴细胞、巨噬细胞)}}{\text{存活肿瘤细胞总数}} \times 100$$

二、晚期三阴性乳腺癌治疗总体原则

1. 初诊IV期的三阴性乳腺癌:根据肿瘤负荷、生物标志物检测结果及患者耐受性等因素,选择全身治疗为主的综合治疗策略。对于初诊IV期患者切除原发灶是否能够获益尚有争论,局部治疗的价值还不明确^[7]。只有当系统治疗取得较好的疗效时或局部疼痛及压迫症状明显时,才可考虑局部治疗,以巩固全身治疗效果或缓解症状。

2. 复发或转移病灶再次活检:建议对复发或转移病灶再次活检,综合考虑原发灶、转移灶的病理情况及肿瘤的生物行为作为治疗的依据,其中转移灶的检测结果为重要参考。初始非三阴性乳腺癌,转移灶确诊为三阴性乳腺癌,且生物学行为一致的患者,建议参考三阴性乳腺癌的诊疗原则。

3. 转移性三阴性乳腺癌患者建议评估接受(新)辅助治疗结束到复发的时间:从原发性肿瘤治疗结束至检测到复发的时间,称为无病间期(disease free interval, DFI)。目前三阴性乳腺癌新辅助或辅助治疗方案仍以蒽环类药物和紫杉类药物化疗为主,(新)辅助化疗后 12 个月内复发进展的三阴性乳腺癌患者接受晚期一线化疗预后不

佳^[8],本指南建议将(新)辅助后 DFI 作为晚期一线治疗方案选择时的重要考虑因素,对 DFI<12 个月的三阴性乳腺癌患者,建议根据既往治疗情况选用合适的药物。

4. 全身化疗方案的选择:化疗仍是晚期三阴性乳腺癌不可或缺的传统治疗方法。制定方案时应充分考虑患者的意愿及疾病的不可治愈性,平衡生活质量和生存获益,在疾病发展的不同阶段合理选择单药或联合化疗。对于病情进展迅速、症状明显、肿瘤负荷较大或存在内脏危象需要迅速缓解症状、控制疾病进展且耐受性较好的患者,优选联合化疗。药物首选以蒽环/紫杉类/铂类为基础的单药或联合方案,对于既往(新)辅助应用过蒽环/紫杉类/铂类为基础的单药或联合方案,治疗失败时应换用其他类别的药物。一线治疗有效的患者可综合评估药物不良反应、耐受情况及生活质量,选用单药维持或换药维持治疗。

5. 基于生物标志物进行药物选择:免疫检查点抑制剂联合化疗可以改善 PD-L1 阳性的三阴性晚期乳腺癌患者的生存,目前尚无免疫检查点抑制剂在中国获批晚期三阴性乳腺癌相关适应证,临床实践中应用要慎重。此外,PARP 抑制剂单药治疗可使 HER-2 阴性且胚系 BRCA(gBRCA)突变的晚期乳腺癌患者获益,目前在国内外尚未获批用于转移性三阴性乳腺癌的相关适应证,临床实践中应用亦须慎重。

对于 PD-L1 阳性的晚期三阴性乳腺癌患者,推荐化疗联合免疫检查点抑制剂治疗;对于 BRCA1/2 突变患者,PARP 抑制剂是合理的治疗选择;对于 PD-L1 阳性且 BRCA1/2 突变患者,可选择使用免疫检查点抑制剂或 PARP 抑制剂治疗,使用顺序尚无循证医学证据支持和推荐。

基于晚期三阴性乳腺癌的疾病特点,本指南总结制定了治疗总体原则。(1)初诊 IV 期患者,建议根据肿瘤负荷、生物标志物检测结果及耐受性等综合状况,选择全身治疗为主的综合治疗策略;(2)建议对复发或转移病灶再次活检以及分子分型的再次评估,建议按照最近一次受体情况治疗;(3)建议评估接受(新)辅助治疗结束到复发的时间,即 DFI, DFI<12 个月的患者建议更换新的治疗药物, DFI≥12 月,既往(新)辅助治疗有效的药物,晚期阶段可考虑再使用;(4)基于肿瘤负荷及患者耐受性,推荐首选化疗方案,肿瘤发展相对较慢,肿瘤负荷不大,耐受性较差的患者优选单药化疗;病情进

展较快,肿瘤负荷较大或症状明显且耐受性好的患者优选联合化疗;(5)对于 PD-L1 阳性的患者,推荐化疗联合免疫检查点抑制剂治疗;对于 BRCA1/2 突变患者,PARP 抑制剂是合理的治疗选择;对于 PD-L1 阳性且 BRCA1/2 突变患者,免疫检查点抑制剂、PARP 抑制剂治疗顺序尚无循证医学证据支持和推荐;(6)一线首选以蒽环/紫杉类/铂类为基础的单药或联合方案,治疗失败时换用其他类别的药物;(7)一线治疗有效的患者可综合评估药物不良反应、耐受情况及生活质量,选用单药维持或换药维持治疗;(8)如果连续 3 种化疗方案无缓解,或患者美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体力状态评分≥3 分,则不再建议化疗,可考虑给予最佳支持治疗,或者参加新药临床研究;(9)对于常规治疗无法缓解的或难以处理的不良事件,应及时开展多学科会诊,保障患者的生命安全和治疗获益。需要注意的是,目前尚无免疫检查点抑制剂和 PARP 抑制剂在中国获批相关适应证,需与患者充分沟通后谨慎使用。

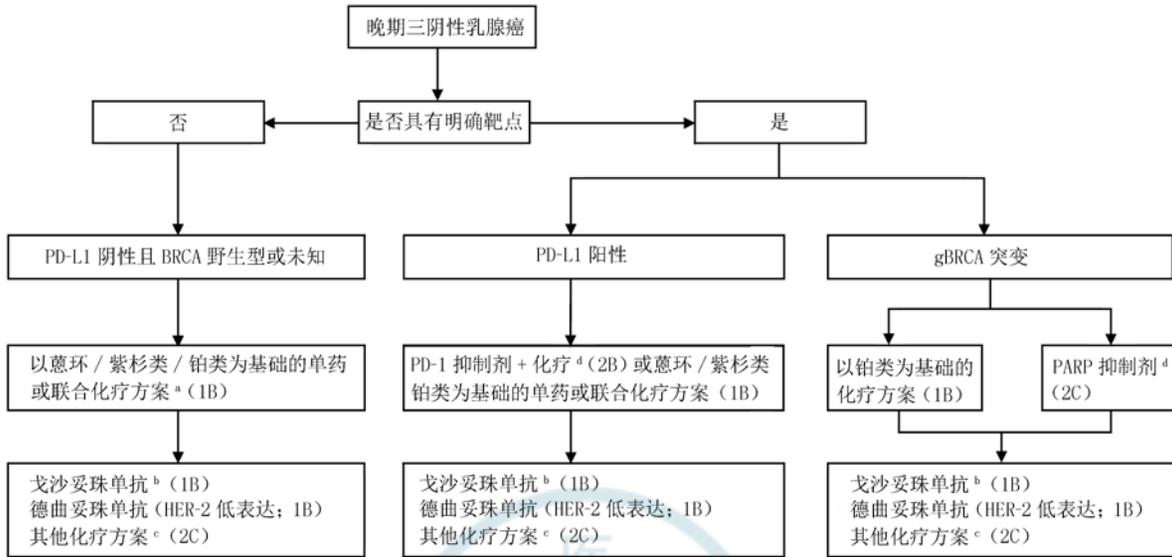
三、晚期三阴性乳腺癌的治疗选择

目前化疗仍然是主要治疗方案。但针对 PD-L1 表达的评估以及 gBRCA 突变状态的检测具有临床应用和治疗价值,并且对进一步优化管理至关重要。建议首先进行生物标志物检测,根据表达状态选择一线最佳治疗方案。关于晚期三阴性乳腺癌的治疗路径见图 1。

(一)一线治疗

1. PD-L1 阴性且 gBRCA 野生型或未知靶点状态:对于 PD-L1 阴性且 gBRCA 野生型晚期三阴性乳腺癌,目前暂无证据支持的特定治疗方案,故化疗成为其重要组成部分,针对 HER-2 阴性乳腺癌的化疗方案均可适用。至于具体化疗方案的选择,需根据既往在早期乳腺癌的治疗暴露、DFI 以及疾病状态等进行综合考虑。对于既往蒽环类治疗失败的患者,通常首选以紫杉类(如紫杉醇、多西他赛及白蛋白结合型紫杉醇)为基础的单药或联合方案;而对于既往蒽环类和紫杉类治疗均失败的患者,目前尚无标准化疗方案,可考虑其他单药或联合方案。

2. PD-L1 阳性晚期三阴性乳腺癌:随着对肿瘤分子机制的深入探索,发现相较于其他的分子分型,三阴性乳腺癌具有更高的突变负荷、更高的 PD-L1 表达和较多的肿瘤浸润淋巴细胞^[9-11]。因此,免疫检查点抑制剂逐渐成为三阴性乳腺癌的新



注:PD-L1:程序性死亡受体配体 1;BRCA:乳腺癌易感基因;HER-2:人表皮生长因子受体 2;PD-1:程序性死亡受体 1;gBRCA:胚系乳腺癌易感基因;PARP:聚腺苷二磷酸核糖聚合酶;若既往蒽环类治疗失败通常首选以紫杉类(如紫杉醇、多西他赛及白蛋白结合型紫杉醇)为基础的单药或联合方案,而既往蒽环类和紫杉类治疗均失败,目前尚无标准化疗方案,可考虑其他单药或联合方案;^b(新)辅助治疗结束后 12 个月内复发转移患者可选;^c包括艾立布林、伏替德隆、卡培他滨、长春瑞滨、吉西他滨等;^d暂未在中国获批相关适应证

图 1 晚期三阴性乳腺癌的治疗路径

型治疗手段。多项免疫联合治疗方案在晚期三阴性乳腺癌的探索中已显示出令人鼓舞的疗效,可作作为此类患者的可选方案。但中国尚未获批免疫检查点抑制剂获批用于晚期三阴性乳腺癌的治疗。

IMpassion130 研究首次探索阿替利珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇在晚期转移性三阴性乳腺癌的疗效,结果显示 PD-L1 阳性患者中,联合治疗组无进展生存时间(progression-free survival, PFS)显著优于安慰剂组(分别为 7.5 和 5.0 个月,HR=0.62,95% CI:0.49~0.78,P<0.001),总生存时间(overall survival, OS)亦显著获益(分别为 25.4 和 17.9 个月,HR=0.67,95% CI:0.53~0.86)^[12-13]。基于此研究,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)加速批准了相关适应证。但与之相似的 IMpassion131 研究,其结果显示,阿替利珠单抗联合紫杉醇并不能改善 PD-L1 阳性晚期三阴性乳腺癌患者 PFS 和 OS^[14]。鉴于两项研究结果迥异,2021 年 8 月企业主动向 FDA 申请撤回三阴性乳腺癌治疗适应证。

KEYNOTE-355 研究显示,帕博利珠单抗联合化疗在 CPS≥10 分的人群中相较化疗可显著改善 PFS(分别为 9.7 和 5.6 个月,HR=0.65,95% CI:0.49~0.86,P=0.001 2)和 OS(分别为 23.0 和 16.1 个月,HR=0.73,95% CI:0.55~0.95,双侧 P=0.018 5)^[15-16]。因此,2020 年 11 月 FDA 加速批准了相关适应证。

此外,KEYNOTE-355 研究亚组结果显示,无论是否为意向治疗人群,PD-L1 CPS≥10 分亚组或是 PD-L1 CPS≥1 分亚组,与化疗相比,DFI<12 个月的晚期三阴性乳腺癌患者加用帕博利珠单抗,其 PFS、OS 均无获益^[17]。

3. gBRCA 突变晚期三阴性乳腺癌:包括 PARP 介导的 gBRCA1/2 突变在内的同源重组缺陷,构成了三阴性乳腺癌靶向治疗的基础。基于中国大样本乳腺癌易感基因胚系突变研究结果,大约 11% 的三阴性乳腺癌患者存在 BRCA1/2 胚系突变^[18-19]。

OlympiAD 研究结果显示,对于存在 gBRCA1/2 突变的 HER-2 阴性晚期乳腺癌患者,奥拉帕利相较于医师选择的单剂化疗可延长 PFS(分别为 7.0 和 4.2 个月,HR=0.85;95% CI:0.43~0.80,P<0.001);在三阴性乳腺癌亚组中,则可显著降低 57% 的疾病复发或死亡风险^[20]。但需要注意的是,总人群及三阴性乳腺癌亚组人群的 OS 未达到显著获益^[18]。另外,奥拉帕利目前在国内尚未获批用于治疗晚期三阴性乳腺癌的相关适应证,限制了药物可及性。

CBCSG006 和 GAP 研究证明了顺铂联合吉西他滨或白蛋白结合型紫杉醇可以作为晚期三阴性乳腺癌的解救化疗,其中 gBRCA1/2 突变与疗效相关^[21-23]。因此,含铂单药或联合方案可作为 gBRCA 突变晚期三阴性乳腺癌患者的一线优选治疗方案。

晚期三阴性乳腺癌一线治疗的推荐意见:(1)

基于药物可及性考量,帕博利珠单抗(暂未在中国获批相关适应证)联合化疗是PD-L1阳性的晚期三阴性乳腺癌患者合理的一线治疗选择,但临床实践需谨慎(2B);(2)基于药物可及性考量,奥拉帕利(暂未在中国获批相关适应证)可作为PD-L1阴性伴gBRCA突变的晚期三阴性乳腺癌患者可考虑的一线治疗选择,但临床实践需谨慎(2C);(3)PD-L1阴性伴gBRCA突变的晚期三阴性乳腺癌患者,含铂化疗可作为其一线优选治疗方案(1B);(4)PD-L1阴性和gBRCA野生型的晚期三阴性乳腺癌患者,以蒽环类、紫杉类、铂类为基础的化疗单药或联合治疗是其重要组成部分(1B)。

(二)二线治疗及后线治疗

戈沙妥珠单抗作为新型ADC类药物也可作为此类患者的推荐方案。戈沙妥珠单抗作为全球首个且唯一获批的Trop-2 ADC药物,改写了晚期三阴性乳腺癌患者主要靠化疗改善生存的治疗困境。ASCENT研究表明,在既往二线及以上治疗进展的晚期三阴性乳腺癌患者中,戈沙妥珠单抗对比化疗单药,可显著延长PFS(分别为5.6和1.7个月,HR=0.39,95% CI:0.31~0.49,P<0.0001)和OS(分别为12.1和6.7个月,HR=0.48,95% CI:0.39~0.59,P<0.0001)^[24-25]。亚组分析显示,戈沙妥珠单抗二线疗效不受前序治疗影响,PFS及OS全面显著获益^[26]。此外,ASCENT研究的生物标志物分析提示,戈沙妥珠单抗不受HER-2、Trop-2等生物标志物表达以及gBRCA1/2突变状态影响,PFS及OS均获益,临床使用戈沙妥珠单抗不需要检测Trop-2表达水平^[27]。戈沙妥珠单抗用于治疗晚期三阴性乳腺癌整体安全性良好^[23],戈沙妥珠单抗组患者的整体健康状况、生理、角色功能的改善程度显著大于化疗组,并且对疲劳、疼痛、呼吸困难和失眠的负面影响更小^[28]。中国桥接研究EVER-132-001也验证了戈沙妥珠单抗用于晚期三阴性乳腺癌中国患者的疗效与安全性,80例接受戈沙妥珠单抗单药治疗的中位四线的患者,中位PFS为5.6个月(95% CI:4.1~8.3个月),中位OS为14.7个月(95% CI:10.3~18.3个月),与全球数据保持一致^[29]。因此,戈沙妥珠单抗可作为转移性三阴性乳腺癌患者二线治疗优选方案。2022年6月7日,戈沙妥珠单抗在中国获批用于转移性三阴性乳腺癌的二线及以上治疗。

三阴性乳腺癌中HER-2低表达(IHC 1+、IHC 2+且ISH-)患者比例约为33%^[30-31],其中具有旁观

者效应的ADC新药临床疗效已经显现。在DESTINY-Breast04研究亚组分析中,包含既往接受过一至二线化疗的HER-2低表达HR阴性不可切除和/或转移性乳腺癌患者(63/557,11.3%),德曲妥珠单抗相较于化疗,显著降低56%的疾病进展或死亡风险^[32]。需注意的是,该亚组数据仅为探索性终点。T-DXd组中间质性肺疾病或肺炎的发生率为12.1%,其中8.2%患者因此停止治疗,故需额外关注。因此,对于符合HER-2低表达的晚期三阴性乳腺癌患者,现有循证级别更支持T-DXd用于二线以后治疗。

STUDY-304和BG01-1312L研究分别证明了艾立布林、优替德隆用于二线及二线以上治疗整体晚期乳腺癌有所获益,但对于晚期三阴性乳腺癌亚组患者,则未显示出显著的生存获益^[33-35]。因此,推荐艾立布林、优替德隆在二线以后治疗中使用。其他可选择的药物包括卡培他滨、吉西他滨、长春瑞滨等,可考虑单药或联合治疗,理想选择应该是单药治疗有效、不良反应发生率相对较低、便于长期使用。

另外,在化疗方案基础上加用贝伐珠单抗可改善晚期三阴性乳腺癌患者的PFS,但OS并未改善^[36],且增加了伴随的不良反应的发生,因此贝伐珠单抗不推荐常规用于晚期三阴性乳腺癌患者。对于多药耐药的患者,在治疗方案有限的情况下,考虑到可能有一定的生存获益,可以选择该方案。对于常规治疗失败的雄激素受体阳性的晚期三阴性乳腺癌患者,恩杂鲁胺有一定的疗效,相关的III期临床试验正在进行中。

晚期三阴性乳腺癌二线及后线治疗推荐意见:

(1)戈沙妥珠单抗可作为二线及后线治疗优选方案(1B);(2)T-DXd可作为HER-2低表达患者二线及后线治疗可选方案(1B);(3)除一线治疗外的其它单药或联合化疗方案(包括艾立布林、优替德隆、卡培他滨、长春瑞滨、吉西他滨等)可作为二线及后线治疗可选方案(2C)。

四、特殊人群(老年患者)的治疗选择

三阴性乳腺癌中老年患者约占10%~21%,老年患者的肿瘤生物学行为、分子分型、基因突变模式等方面均具有独特的特征^[37-40]。由于患者年龄较大、合并症较多,往往导致老年患者治疗耐受性差或治疗意愿不强。因此,老年三阴性乳腺癌患者在选择治疗方案时应在保证安全性及耐受性的前提下,结合患者意愿,使患者生存获益最大化。

1. 化疗:老年晚期三阴性乳腺癌患者通常可以从化疗中获益,且首选单药治疗,联合方案未显示出可延长 OS 且不良反应更大^[41]。选择化疗药物时除耐受性还需考虑合并症问题,尽量避免化疗特殊不良反应,如蒽环类药物的心脏不良反应、紫杉醇引发的神经不良反应等^[42-43]。

2. 免疫治疗:目前尚未有针对老年晚期三阴性乳腺癌免疫治疗的研究分析,因此,免疫治疗对老年患者的获益有待进一步探索。另外,大部分老年三阴性乳腺癌患者肿瘤浸润淋巴细胞水平较低^[39],在一定程度上限制了老年患者的获益人群。

3. ADC 类药物:ASCENT 研究包含年龄 ≥ 65 岁的晚期三阴性乳腺癌患者(占比 19%),使用戈沙妥珠单抗治疗客观有效率(分别为 50% 和 0)和临床获益率(分别为 61% 和 9%)显著高于医师选择的化疗,PFS 和 OS 也同样获益;在安全性方面, ≥ 65 岁以上的患者实验组治疗相关不良事件(treatment emergent adverse events, TEAEs)发生率与对照组相当^[44],戈沙妥珠单抗有可能成为老年晚期三阴性乳腺癌患者的优选方案。

T-DXd 能为 HER-2 低表达乳腺癌患者带来一定获益,其中 DESTINY-Breast04 研究中,T-DXd 组 ≥ 65 岁的患者中位 PFS 为 11.4 个月(95% CI: 8.3 ~ 13.3 个月),医师选择治疗组为 6.2 个月(95% CI: 4.3 ~ 10.8 个月);HR 为 0.57 (95% CI: 0.36 ~ 0.89)^[33,45]。 < 65 岁和 ≥ 65 岁患者之间任何级别 TEAEs 的发生率一致。对于 T-DXd 治疗组, ≥ 65 岁患者中 ≥ 3 级 TEAEs 和与停药相关的 TEAEs 的发生率均高于 < 65 岁患者,与停药相关的最常见 TEAEs 为间质性肺疾病或肺炎^[33,45]。还有多种 ADC 药物处于研发中,期待未来为老年三阴性乳腺癌的治疗提供更多策略。

五、基于生物标志物的晚期三阴性乳腺癌精准治疗探索

目前,免疫检查点抑制剂在我国尚无获批晚期三阴性乳腺癌适应症,除了无需检测 Trop-2 表达的 ADC 药物戈沙妥珠单抗以外,化疗仍是临床主要方案,寻找更多更有效的靶点以及治疗方法至关重要。大量针对三阴性乳腺癌特异性受体或靶向治疗的药物与方案正在探索中。

1. NTRK 融合:在乳腺癌中的发生率仅为 0.1% ~ 0.2%,大多存在于三阴性乳腺癌^[46]。拉罗替尼和恩曲替尼可用于治疗携带 NTRK 基因融合且无已知获得性耐药突变的泛实体瘤患者,目前在

中国均已获批适应症。

2. PI3K/AKT/mTOR 通路:任意 PI3K 通路成分失调在三阴性乳腺癌中的发生率约为 50%,已有多项 II 期研究证实了 PI3K 抑制剂治疗晚期三阴性乳腺癌的有效性^[47-49],但目前仍需更多 III 期研究验证。

3. 雄激素受体:雄激素受体在约 10% ~ 15% 的三阴性乳腺癌患者中呈阳性表达^[50],腔面雄激素受体亚型三阴性乳腺癌患者可以从抗雄激素治疗中受益,目前尚需更多研究支持。

4. 错配修复缺陷(mismatch repair deficient, dMMR)/微卫星高度不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H):如治疗后进展的晚期乳腺癌患者具有 dMMR/MSI-H,并且没有满意的替代治疗选择时,帕博利珠单抗是一种选择。但研究表明,三阴性乳腺癌患者中,dMMR/MSI-H 的发生率较低(0 ~ 0.2%),且 dMMR/MSI 状态与 PD-1/PD-L1 表达无关,在三阴性乳腺癌中预后意义不大^[51]。

另外还有 FGFR、PALB2、RET 等诸多靶点正在深入探索,以及 BRCA 突变联合用药、小分子血管内皮生长因子抗体、靶向 HER-2 的 ADC 药物等诸多药物方案正在探索研发中,晚期三阴性乳腺癌拥有更多治疗选择指日可待。

六、晚期三阴性乳腺癌支持治疗

晚期乳腺癌患者的预期寿命有限,生活质量尤为重要。自患者诊断为晚期乳腺癌之日起,应积极关注患者的乳腺癌伴随疾病和治疗相关的躯体和心理健康状况,并给予个性化的支持治疗,鼓励应用患者报告结局量表收集患者主观的疾病体验,对于晚期乳腺癌常见的伴随疾病和治疗相关症状,应密切观察,加强管理,有效管理不良事件,改善患者生活质量^[52]。

(一)肿瘤相关症状的控制

对于晚期乳腺癌常见的症状,如疲乏、呼吸困难、化疗药物导致的外周神经不良反应等,应密切观察,加强管理。

1. 疲乏:晚期乳腺癌患者常经历恶性肿瘤相关性疲乏,并因此限制其身体机能、心理和社会功能,恶性肿瘤相关性疲乏的病因很复杂,建议采用适当的患者报告结局量表评估恶性肿瘤相关性疲劳,通过非药物治疗(例如运动)进行干预,必要时采用药物干预。

2. 呼吸困难:当晚期乳腺癌患者出现呼吸困难时,首先需要明确患者呼吸困难的原因如胸腔积液、肺栓塞、心功能不全、贫血或药物不良反应,并



给予相应的对症治疗。

3. 化疗药物导致的外周神经不良反应:较常见,药物预防 and 治疗的循证医学证据有限,在药物输注期间穿戴袜子和手套可能有助于降低外周神经不良反应的发生率和严重程度。

(二) 姑息治疗

对于晚期乳腺癌的姑息治疗,如果连续 3 种化疗方案无缓解,或患者 ECOG 体力状态评分 3 分,则不再建议化疗,可以考虑给予最佳支持治疗,或者参加新药临床研究。化疗方案无缓解指未曾从以往化疗方案中获益,甚至从未获得过缓解,而不包括在化疗后获得缓解停药后再出现病情进展。

(三) 免疫或 ADC 药物治疗相关不良反应

免疫治疗相关不良反应 (immune-related adverse events, irAEs) 常见的不良事件包括皮肤黏膜不良反应、结肠炎和腹泻、肝不良反应、内分泌不良反应等。严重 irAEs 发生率与药物类别、剂量、间隔和治疗持续时间相关,出现严重不良反应的患者一旦疾病进展,通常不允许恢复免疫检查点抑制剂,因再次使用免疫疗法有可能出现严重不良反应。提前预防、评估个体情况、irAE 的诊断、根据指南合理进行治疗等都是有效管理 irAE 的重要环节。临床中详细处理原则可参考各 irAE 相关指南,如《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南 2023》^[53]。

ADC 类药物不良反应的预防和管理对于 ADC 药物治疗连续性 & 患者预后转归极为重要,因此要尽早识别及预防。由于抗体和细胞毒性药物不同,不同药物的不良反应也不同。需要特别关注的不良反应包括肺部不良反应、血小板减少、眼部不良反应,常见不良反应包括中性粒细胞减少、贫血、心脏不良反应、胃肠道不良反应、输注相关反应等。在用药期间应密切监测相应的不良反应,对可能产生严重后果的不良反应进行积极预防或给予支持治疗,具体可参考《中国乳腺癌抗体药物偶联物安全性管理专家共识》^[54]等相关指南。

七、展望

晚期三阴性乳腺癌的治疗是一个复杂的过程,应综合考虑肿瘤本身、患者机体状态以及现有治疗手段等多种因素。在过去的几十年间,化疗仍然是主要的治疗手段。近年来,随着对肿瘤机制以及药物靶点的不断开发,多种新型药物取得诸多突破性进展并逐渐从后线治疗不断向前线拓展。期待高质量的临床试验优化晚期三阴性乳腺癌患者的治

疗,最终延长患者的生存时间,提高患者的生活质量。

指南编写组专家名单 (按姓氏汉语拼音字母排序) 陈洁(四川大学华西医院乳腺疾病中心)、陈占红(中国科学院大学附属肿瘤医院乳腺内科)、范照青(北京大学肿瘤医院乳腺癌预防治疗中心)、冯继峰(江苏省肿瘤医院肿瘤内科)、李曼(大连医科大学附属第二医院肿瘤内科)、林颖(中山大学附属第一医院甲乳外科)、刘强(中山大学孙逸仙纪念医院乳腺外科)、刘蜀(贵州医科大学附属医院乳腺外科)、陆劲松(上海交通大学附属仁济医院乳腺外科)、聂建云(云南省肿瘤医院乳腺外科)、欧阳取长(湖南省肿瘤医院乳腺内科)、苏乌云(内蒙古医科大学附属医院肿瘤内科)、孙正魁(江西省肿瘤医院乳腺肿瘤外科)、滕月娥(中国医科大学附属第一医院肿瘤内科)、佟仲生(天津医科大学附属肿瘤医院乳腺肿瘤内科)、王树森(中山大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、王永胜(山东省肿瘤医院乳腺病中心)、徐兵河(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院药物临床试验研究中心)、徐贵颖(吉林省肿瘤医院乳腺二科)、徐玲(北京大学第一医院乳腺疾病中心)、薛妍(西安国际医学中心医院肿瘤科)、闫敏(郑州大学附属肿瘤医院 河南省肿瘤医院乳腺科)、杨谨(西安交通大学附属第一医院肿瘤内科)、杨碎胜(甘肃省肿瘤医院乳腺一科)、袁芃(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院特需医疗部)、岳健(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院特需医疗部)、张剑(复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科)、张莉莉(江苏省肿瘤医院内科)、张清媛(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院)、赵久达(青海大学附属医院乳腺疾病诊疗中心)、赵艳霞(华中科技大学同济医学院附属协和医院乳腺肿瘤科)、宗红(郑州大学第一附属医院肿瘤内科)

执笔人 岳健(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院特需医疗部)、袁芃(国家癌症中心 国家肿瘤临床医学研究中心 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院特需医疗部)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Lei SY, Zheng RS, Zhang SW, et al. Global patterns of breast cancer incidence and mortality: a population-based cancer registry data analysis from 2000 to 2020[J]. Cancer Commun (Lond), 2021, 41(11): 1183-1194. DOI: 10.1002/cac2.12207.
- [2] Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: ASCO-College of American Pathologists Guideline update[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(22): 3867-3872. DOI: 10.1200/JCO.22.02864.
- [3] Hwang SY, Park S, Kwon Y. Recent therapeutic trends and promising targets in triple negative breast cancer[J]. Pharmacol Ther, 2019, 199: 30-57. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.02.006.
- [4] Caparica R, Lambertini M, de Azambuja E. How I treat metastatic triple-negative breast cancer[J]. ESMO Open, 2019, 4(Suppl 2): e000504. DOI: 10.1136/esmoopen-2019-000504.

- [5] Tray N, Adams S, Esteva FJ. Antibody-drug conjugates in triple negative breast cancer[J]. *Future Oncol*, 2018, 14(25):2651-2661. DOI:10.2217/fon-2018-0131.
- [6] National Cancer Institute. Recent trends in SEER age-adjusted incidence rates, 2000-2020[EB/OL]. [2024-03-20]. <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/>.
- [7] Neuman HB, Morrogh M, Gonen M, et al. Stage IV breast cancer in the era of targeted therapy: does surgery of the primary tumor matter? [J]. *Cancer*, 2010, 116(5): 1226-1233. DOI:10.1002/cncr.24873.
- [8] Battisti NML, Okonji D, Manickavasagar T, et al. Outcomes of systemic therapy for advanced triple-negative breast cancer: a single centre experience[J]. *Breast*, 2018, 40: 60-66. DOI:10.1016/j.breast.2018.04.014.
- [9] Luen S, Virassamy B, Savas P, et al. The genomic landscape of breast cancer and its interaction with host immunity[J]. *Breast*, 2016, 29: 241-250. DOI: 10.1016/j.breast.2016.07.015.
- [10] Mittendorf EA, Philips AV, Meric-Bernstam F, et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(4):361-370. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-13-0127.
- [11] Loi S, Sirtaine N, Piette F, et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(7):860-867. DOI:10.1200/JCO.2011.41.0902.
- [12] 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.
- [13] Emens L A, Adams S, Barrios CH, et al. LBA16 IMpassion130: final OS analysis from the pivotal phase III study of atezolizumab + nab-paclitaxel vs placebo + nab-paclitaxel in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31:S1148. DOI:10.1016/j.annonc.2020.08.2244.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Cortés J, Cescon DW, Rugo HS, et al. LBA16 KEYNOTE-355: final results from a randomized, double-blind phase III study of first-line pembrolizumab+ chemotherapy vs placebo + chemotherapy for metastatic TNBC[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32: S1289-S1290. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.2089.
- [17] 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.
- [18] Robson ME, 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. DOI:10.1093/annonc/mdz012.
- [19] Sun J, Meng H, Yao L, et al. Germline mutations in cancer susceptibility genes in a large series of unselected breast cancer patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(20): 6113-6119. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-3227.
- [20] Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(6): 523-533. DOI: 10.1056/NEJMoa1706450.
- [21] Hu XC, Zhang J, Xu BH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus paclitaxel plus gemcitabine as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (CBCSG006): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(4):436-446. DOI:10.1016/S1470-2045(15)70064-1.
- [22] Chen Y, Zhang J, Hu XC, et al. Maintenance chemotherapy is effective in patients with metastatic triple negative breast cancer after first-line platinum-based chemotherapy[J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(5):3018-3027. DOI:10.21037/apm-20-578.
- [23] Zhang J, Lin Y, Sun XJ, et al. Biomarker assessment of the CBCSG006 trial: a randomized phase III trial of cisplatin plus gemcitabine compared with paclitaxel plus gemcitabine as first-line therapy for patients with metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(8):1741-1747. DOI:10.1093/annonc/mdy209.
- [24] 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.
- [25] Bardia A, Tolaney SM, Loirat D, et al. Sacituzumab govitecan (SG) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with previously treated, metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): final results from the phase 3 ASCENT study[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40: (Suppl 16): 1071. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.1071.
- [26] Carey LA, Loirat D, Punie K, et al. Sacituzumab govitecan as second-line treatment for metastatic triple-negative breast cancer-phase 3 ASCENT study subanalysis[J]. *NPJ Breast Cancer*, 2022, 8(1): 72. DOI: 10.1038/s41523-022-00439-5.
- [27] Bardia A, Tolaney SM, Punie K, et al. Biomarker analyses in the phase III ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(9): 1148-1156. DOI:10.1016/j.annonc.2021.06.002.
- [28] Loibl S, Loirat D, Tolaney SM, et al. Health-related quality of life in the phase III ASCENT trial of sacituzumab govitecan versus standard chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2023, 178: 23-33. DOI:10.1016/j.ejca.2022.10.003.
- [29] Xu BH, Ma F, Wang T, et al. A phase II b, single arm, multicenter trial of sacituzumab govitecan in Chinese

- patients with metastatic triple-negative breast cancer who received at least two prior treatments[J]. *Int J Cancer*, 2023, 152(10):2134-2144. DOI:10.1002/ijc.34424.
- [30] Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer[J]. *NPJ Breast Cancer*, 2021, 7(1): 1. DOI:10.1038/s41523-020-00208-2.
- [31] Tarantino P, Hamilton E, Tolane SM, et al. HER2-low breast cancer: pathological and clinical landscape[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(17):1951-1962. DOI:10.1200/JCO.19.02488.
- [32] 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.
- [33] Yuan P, Hu XC, Sun T, et al. Eribulin mesilate versus vinorelbine in women with locally recurrent or metastatic breast cancer: a randomised clinical trial[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 112:57-65. DOI:10.1016/j.ejca.2019.02.002.
- [34] Zhang P, Sun T, Zhang QY, et al. Utidelone plus capecitabine versus capecitabine alone for heavily pretreated metastatic breast cancer refractory to anthracyclines and taxanes: a multicentre, open-label, superiority, phase 3, randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3): 371-383. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30088-8.
- [35] Xu B, Sun T, Zhang Q, et al. Efficacy of utidelone plus capecitabine versus capecitabine for heavily pretreated, anthracycline- and taxane-refractory metastatic breast cancer: final analysis of overall survival in a phase III randomised controlled trial[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(2): 218-228. DOI:10.1016/j.annonc.2020.10.600.
- [36] Rossari JR, Metzger-Filho O, Paesmans M, et al. Bevacizumab and breast cancer: a meta-analysis of first-line phase III studies and a critical reappraisal of available evidence[J]. *J Oncol*, 2012, 2012: 417673. DOI: 10.1155/2012/417673.
- [37] Bauer KR, Brown M, Cress RD, et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer registry[J]. *Cancer*, 2007, 109(9):1721-1728. DOI:10.1002/cncr.22618.
- [38] Shachar SS, Jolly TA, Jones E, et al. Management of triple-negative breast cancer in older patients: how is it different?[J]. *Oncology (Williston Park)*, 2018, 32(2):58-63.
- [39] Aine M, Boyaci C, Hartman J, et al. Molecular analyses of triple-negative breast cancer in the young and elderly[J]. *Breast Cancer Res*, 2021, 23(1): 20. DOI: 10.1186/s13058-021-01392-0.
- [40] Tichy JR, Lim E, Anders CK. Breast cancer in adolescents and young adults: a review with a focus on biology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013, 11(9): 1060-1069. DOI: 10.6004/jnccn.2013.0128.
- [41] Aapro M, Wildiers H. Triple-negative breast cancer in the older population[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(Suppl 6): vi52-55. DOI:10.1093/annonc/mds189.
- [42] Extermann M, Balducci L, Lyman GH. What threshold for adjuvant therapy in older breast cancer patients?[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(8):1709-1717. DOI:10.1200/JCO.2000.18.8.1709.
- [43] Lichtman SM, Hurria A, Cirrincione CT, et al. Paclitaxel efficacy and toxicity in older women with metastatic breast cancer: combined analysis of CALGB 9342 and 9840[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(3):632-638. DOI:10.1093/annonc/mdr297.
- [44] Kalinsky K, Oliveira M, Traina TA, et al. Outcomes in patients (pts) aged ≥ 65 years in the phase 3 ASCENT study of sacituzumab govitecan (SG) in metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(Suppl 15): 1011. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1011.
- [45] 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(Suppl 4): PD8-2. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS21-PD8-02.
- [46] Bianchini G, De Angelis C, Licata L, et al. Treatment landscape of triple-negative breast cancer-expanded options, evolving needs[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(2):91-113. DOI:10.1038/s41571-021-00565-2.
- [47] Kim SB, Dent R, Im SA, et al. Ipatasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (LOTUS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(10):1360-1372. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30450-3.
- [48] Schmid P, Abraham J, Chan S, et al. Capivasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer: the PAKT trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(5): 423-433. DOI: 10.1200/JCO.19.00368.
- [49] Oliveira M, Saura C, Nuciforo P, et al. FAIRLANE, a double-blind placebo-controlled randomized phase II trial of neoadjuvant ipatasertib plus paclitaxel for early triple-negative breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(8): 1289-1297. DOI:10.1093/annonc/mdz177.
- [50] Barton VN, D'Amato NC, Gordon MA, et al. Androgen receptor biology in triple negative breast cancer: a case for classification as AR+ or quadruple negative disease[J]. *Horm Cancer*, 2015, 6(5-6): 206-213. DOI: 10.1007/s12672-015-0232-3.
- [51] Ren XY, Song Y, Wang J, et al. Mismatch Repair deficiency and microsatellite instability in triple-negative breast cancer: a retrospective study of 440 patients[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:570623. DOI:10.3389/fonc.2021.570623.
- [52] 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会, 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会. 中国晚期乳腺癌规范诊疗指南(2022版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2022, 44(12): 1262-1287. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20221007-00680.
- [53] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会, 中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南 2023[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- [54] 中国医师协会肿瘤医师分会乳腺癌学组, 中国抗癌协会国际医疗交流分会. 中国乳腺癌抗体药物偶联物安全管理专家共识[J]. *中华肿瘤杂志*, 2022, 44(9):913-927. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20220521-00360.

