乳腺恶性肿瘤精准免疫治疗专题

·综 述·

三阴性乳腺癌免疫治疗的临床应用进展

张 亮[1,2#]，杨彦强[1,3#]，吴梓芳[4*]，刘九洋[1*]

（1. 武汉大学中南医院甲状腺乳腺外科，湖北武汉 430071；2. 乌鲁木齐市友谊医院肿瘤科，新疆乌鲁木齐 830049；
3. 甘肃省甘南藏族自治州人民医院普外一科，甘肃甘南 747000；4. 武汉大学医院超声影像科，湖北武汉 430071）

摘要：三阴性乳腺癌（triple-negative breast cancer，TNBC）是一种雌激素受体、孕激素受体和人类表皮生长因子受体 2 阴性的乳腺癌亚型，其侵袭性及疾病进展速度明显高于其他亚型。目前其主要治疗为手术联合化疗，但晚期 TNBC 患者的治疗效果不佳。随着对 TNBC 免疫微环境深入研究，免疫疗法已显示出潜在的治疗价值。TNBC 免疫治疗主要包括免疫检查点阻断剂、细胞治疗、肿瘤疫苗以及调整肿瘤微环境。该文对免疫疗法的现状和进展作回顾及总结，有助于 TNBC 免疫治疗的新认识。

关键词：三阴性乳腺癌；免疫治疗；肿瘤微环境。

中图分类号：R737.9　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2024）08-0803-006

引用：张亮, 杨彦强, 吴梓芳, 等. 三阴性乳腺癌免疫治疗的临床应用进展[J]. 世界临床药物, 2024, 45（8）: 803-808. DOI：10.13683/j.wph.2024.08.001

Advances in clinical application of immunotherapy for triple-negative breast cancer

ZHANG Liang[1,2#], YANG Yanqiang[1,3#], WU Zifang[4*], LIU Jiuyang[1*]

（*1. Department of Thyroid and Breast Surgery, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei Province, China; 2. Department of Oncology, Urumqi Friendship Hospital, Urumqi 830049, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China; 3. Department of General Surgery, People's Hospital of Gannan Tibetan Autonomous Prefecture of Gansu Province, Gannan 747000, Gansu Province, China; 4. Department of Ultrasound Imaging, Wuhan University Hospital, Wuhan 430071, Hubei Province, China*）

Abstract: Triple-negative breast cancer（TNBC）is a subtype of breast cancer that is negative for estrogen receptors, progesterone receptors, and human epidermal growth factor receptor 2, and is significantly more aggressive and progressive than other subtypes. At present, the main treatment is surgery combined chemotherapy, but treatment efficacy of the advanced TNBC patients is poor. With the in-depth study of TNBC immune microenvironment, immunotherapy has shown potential therapeutic value. The immunotherapy of TNBC mainly includes immune checkpoint blockers, cell therapy, tumor vaccines and adjustment of tumor microenvironment. This article reviewed and summarized the current status and progress of immunotherapy, which contributed to the new understanding of TNBC immunotherapy.

Key words: triple-negative breast cancer; immunotherapy; tumor microenvironment

国际癌症研究中心 2020 年发布的数据显示，乳腺癌在女性各类恶性肿瘤中的发病率位居首位[1]，且其中 10% ～ 20% 为三阴性乳腺癌（triple-negative breast cancer，TNBC）。与其他类型乳腺癌相比，TNBC 进展更快，预后更差，其病理特征为雌激素受体（estrogen receptor，ER）、孕激素受体（progesterone receptor，PR）和人类表皮生长因子受体（human epidermal growth factor receptor，HER）2

收稿日期：2024-05-29

作者简介：张亮，副主任医师，研究方向：乳腺癌诊疗与机制研究。
杨彦强，主治医师，研究方向：乳腺癌诊疗与机制研究。
通信作者：吴梓芳，副主任技师，研究方向：超声影像与临床应用。
刘九洋，副主任医师，研究方向：乳腺癌的机制研究。

表达均为阴性[2]。由于TNBC侵袭性及异质性高，导致患者中位生存期仅为10.2个月，转移期TNBC（metastatic TNBC，mTNBC）患者的5年生存率仅11%，3～5年内复发率超过50%[3—4]。研究表明，与其他亚型乳腺癌相比，TNBC具有较高的程序性死亡配体（programmed death ligand，PD-L）1表达水平，且基质中有更多的肿瘤浸润淋巴细胞（tumor-infiltrating lymphocytes，TILs）[5]，提示TNBC或可从免疫治疗中获益。随着对乳腺癌肿瘤微环境的深入研究，免疫治疗在TNBC治疗领域取得良好成绩，进一步改善TNBC患者预后。本文对已完成的TNBC免疫治疗临床试验进行梳理，并结合正在招募或在研TNBC免疫治疗临床研究进行展望，有助于TNBC免疫治疗新的认识。

1 TNBC免疫治疗分类

1.1 免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICIs）

免疫检查点作为免疫调节机制中的负向调控器，其通过抑制T细胞活性为肿瘤细胞提供免疫逃逸途径。程序性死亡（programmed death，PD）-1/PD-L1信号路径是关键靶点之一[6]。既往临床研究针对mTNBC患者单一使用免疫检查点阻断剂与传统化疗比较，未见预后显著改善[7—9]。之后探索免疫疗法过程中，IMpassion130研究采用紫杉醇（paclitaxel）联合阿替利珠抗体（atezolizumab）治疗PD-L1阳性患者，其无进展生存期（progression free survival，PFS）较化疗组延长2.5个月，整体生存期（overall survival，OS）延长7个月[10]。另有研究显示，mTNBC患者接受帕博利珠单抗（pembrolizumab）联合化疗可使死亡率风险降低35%，且平均PFS延长约4个月[11]。这一结果直接加快FDA及欧盟对免疫联合化疗治疗mTNBC的批准。

ICIs联合化疗也针对早期TNBC治疗进行探索[12]。研究表明，阿替利珠单抗联合新辅助化疗能显著提高Ⅱ、Ⅲ期TNBC患者病理完全缓解率（pathological complete response，pCR）[13]。另有研究显示，紫杉醇序贯阿霉素（adriamycin）＋环磷酰胺（cyclophosphamide）联合帕博利珠单抗新辅助治疗可显著提高患者pCR[14]，提示蒽环类药物的免疫刺激可增强肿瘤内免疫效应分子的表达，并促进抗原呈递及处理。然而，有研究表明，度伐利尤单抗（durvalumab）联合紫杉醇序贯表柔比星（epirubicin）＋环磷酰胺并未改善患者pCR，但在亚组分析中，PD-L1阳性组pCR（54.3%）有所提高[15]。另有研究显示，帕博利珠单抗治疗组的pCR从51.2%提高至64.8%，无事件生存期（event-free survival，EFS）从85.3%提高至91.3%[16]。基于KEY-NOTE-522研究结果，FDA批准帕博利珠单抗联合化疗用于TNBC的新辅助以及辅助治疗[17]，这也是首个获批的非mTNBC免疫治疗方案。2023年中国临床肿瘤学会乳腺癌临床诊疗指南建议TNBC患者可在紫杉醇联合顺铂（cisplatin）新辅助化疗后加用帕博利珠单抗[18]。

细胞毒性T淋巴细胞相关抗原（cytotoxic T lymphocyte-associated antigen，CTLA）-4作为一种关键的免疫反应调节因子[19]，在适应性免疫中起抑制作用，其通过与活化T细胞表面的CD80/CD86相结合，有效阻断CD28，并与表达在抗原展示细胞或肿瘤细胞上的B7共激活因子进行结合，进一步降低B7与CD28联系，从而减少T细胞表达[20]。CTLA-4可抑制T细胞生长、细胞周期进展、白介素（interleukin，IL）-2的产生及T细胞分化。研究结果表明，TNBC中CTLA-4的表达最高，且其与T细胞活化评分和存活率呈负相关（$P = 0.0061$）[5]。此外，CTLA-4高表达患者的腋窝淋巴结转移率明显增高。除可抑制腋窝淋巴结转移，CTLA-4还能增强乳腺癌的免疫防御机制和抗肿瘤作用。但目前尚无相关抑制剂被批准单独用于治疗TNBC。

1.2 过继性免疫治疗

过继性免疫治疗是指分离肿瘤患者自身的免疫

细胞，在体外进行培养、改造后回输患者体内，增强机体免疫系统对肿瘤细胞的识别和杀伤能力的治疗方法。目前，嵌合抗原受体 T 细胞（chimeric antigen receptor T cell，CAR-T）免疫治疗是过继性免疫治疗的主要方案。2018 年，一项Ⅰ期临床试验的初步结果显示，受体酪氨酸激酶样孤儿受体（receptor tyrosine kinase-like orphan receptor，ROR）1 阳性 TNBC 患者接受 CAR-T 治疗具有良好的安全性，且 CAR-T 细胞成功输注并扩增[21]。另有研究表明，靶向细胞间黏附因子 -1 的 CAR-T 细胞疗法在 TNBC 患者衍生异种移植模型中表现出显著疗效[22]。为克服 CAR-T 治疗中的脱靶毒性及肿瘤逃逸等问题，开发新的靶点势在必行。靶向表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）的 CAR-T 治疗在 TNBC 异种移植小鼠模型中显示出潜在的抗肿瘤作用[23]，提示 EGFR 可作为过继性免疫治疗的新型靶点。

自然杀伤细胞（natural killer cell，NK）在肿瘤免疫过程中的作用不可忽视[24]。靶向 CD44v6、组织因子的嵌合抗原受体（chimeric antigen receptor，CAR）-NK 作为 TNBC 单药治疗在肿瘤异种移植小鼠模型中已显示出潜在疗效[25—26]，提示 CAR-NK 方案可能是 TNBC 的另一种具有应用前景的免疫治疗策略。研究显示，TILs 方案联合帕博利珠单抗治疗可使晚期乳腺癌患者获益[27—28]。综上，在 TNBC 治疗中过继性免疫治疗还需进一步探索，将来可能为 ICIs 治疗无效的 TNBC 患者带来新的曙光。

1.3 肿瘤疫苗

目前，多种肿瘤疫苗已被用于 TNBC 治疗，包括基于恶性肿瘤细胞株、多肽及 DNA 等类型[29—31]。有学者利用肿瘤新生抗原（neoantigen）联合度伐利尤单抗探究肿瘤疫苗和 ICIs 之间的联动作用，这有可能延缓 TNBC 耐药性的产生。RUNX2-DC 疫苗可募集树突状细胞于肿瘤部位，识别并呈递 TNBC 特异性抗原于淋巴细胞，激活免疫反应，发挥抗肿瘤作用。此外，该疫苗还能激活细胞毒性 T 淋巴细胞和辅助性 T 细胞 1 反应，促进 IL-2、IL-18 以及干扰素 -γ 等细胞因子的表达，抑制 TNBC 新生血管生成[32]。

1.4 肿瘤微环境重编程

由于缺乏有效的受体靶点，TNBC 患者无法从现有的内分泌治疗或 HER2 靶向治疗中获益。尽管 TNBC 是一种实体肿瘤，但全基因组测序研究显示，广泛的肿瘤间和肿瘤内分子异质性，促进肿瘤亚型的分类。Lehmann 等[33] 提出的 6 个 TNBC 亚型在基因表达、蛋白质组学、代谢和免疫浸润等方面存在显著差异，且对患者预后和治疗反应有重要影响。近年来，小分子抑制剂、溴结构域抑制剂和末端结构域抑制剂在 TNBC 治疗中取得一定进展，但患者对药物易产生耐药性是亟待解决的问题。为克服耐药性问题，深入研究 TNBC 的分子特征，针对肿瘤内外环境的特异性变化，开发新的治疗方案，是该领域亟需攻克的关键难题。体外试验显示，AZD5069 联合阿替利珠单抗可诱导显著的细胞毒性效应，这表明除降低化疗耐药性外，抑制 CXCR2 还能增强 PD-L1 抑制剂的疗效[34]。但依旧需要进一步的临床研究验证。考虑到 TNBC 的恶性程度、异质性和耐药性，多种靶向治疗方法和方案组合对于改善 TNBC 患者的预后至关重要。

2 最优治疗方案选择和长期疗效评估

2.1 患者异质性

TNBC 患者的肿瘤生物学特征存在高度异质性，导致患者对免疫治疗的反应存在较大差异。因此，亟需建立有效的生物学标志物，筛选出适合接受免疫治疗的患者群体。目前，PD-L1 阳性患者是受益于免疫治疗的优势群体，但 IMpassion130 研究中 PD-L1 表达对临床疗效的预测价值是通过 Ventana SP142 法检测的。其他检测方法，如 Ventana SP263、Dako 22C3 以及分子标志物（例如 TMB 和 TILs）的预测价值仍不清楚，此外是否适用于 PD-1

单克隆抗体或其他 PD-L1 单克隆抗体仍未知[10]。随着多组学研究深入，TNBC 亚型决定患者的异质性，导致临床疗效不同。故应积极探索新的生物标志物，以选择更好的反应者。

2.2 最优治疗方案

与传统化疗相比，联合免疫治疗能改善患者预后，IMpassion130 研究已验证阿替利珠单抗联合紫杉醇用于一线治疗的价值，其在意向人群中的免疫应答率达 56%，特别是 PD-L1 阳性患者可达 58.9%[10]。IMpassion131 研究及 IMpassion132 研究均提示化疗联合免疫治疗的效果更优[35]。另一研究还显示，免疫疗法和多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂可改善患者预后，但详细机制尚未完全了解，迫切需要积累更多研究证据来明确[36]。复旦大学邵志敏团队以“复旦分型”为基准，展开 FUTURE 系列研究证明，根据 TNBC 患者的亚型予以相适宜的治疗方案将使患者受益最大化。在 FUTURE 研究中，19 例处于三线治疗阶段接受抗 PD-L1 联合紫杉醇治疗的免疫调节型 TNBC 患者的客观缓解率高达 52.6%[37]。FUTURE-C-Plus 研究采用法米替尼（famitinib）、卡瑞利珠单抗（carrilizumab）和白蛋白结合型紫杉醇三联方案作为晚期免疫调节型 TNBC 患者的一线治疗，最终客观缓解率达 81.3%[38]；复旦分型的精准治疗组中位 PFS（11.3 个月）显著高于传统治疗组（5.8 个月）[39]。提示基于 TNBC 患者亚型的精准医疗有重要临床价值，尤其在免疫调节型 TNBC 的免疫治疗中发挥巨大作用。

2.3 长期疗效

由于免疫治疗可能导致非典型反应模式，如假性进展和混合反应，因此反应评估面临挑战。2017 年，iRECIST 标准发布，这一局限被克服。尽管 iRECIST 指南通过随访检查区分假性进展和真正进展性疾病，但在检查间隔时间上仍不一致。肾上腺皮质功能减退症（hypoadre- nocorticism）和肺炎（pneumonia）等严重不良事件可能会以间质性肺炎（interstitial pneumonia）的形式出现，导致难以区分药物不良反应和肿瘤进展[40]。FUTURE 系列研究说明 TNBC 亚型间疾病进展亦存在差异，如经三联方案治疗免疫调节型 TNBC 患者疾病中位 PFS 可达 15.1 个月，而基底样免疫抑制型组仅 7.2 个月。分子亚型间的进展差异、肿瘤免疫微环境的动态变化，使目前基于影像学的静态评估无法全面阐述患者在免疫治疗中的获益情况。因此，按照 iRECIST 标准评估免疫疗法的效果可能不够全面，随着 TNBC 亚型研究的深入，未来评估标准中必然加入相关生物学标志物，以精准评估患者免疫治疗效果，以及疗效评估的时间点[41—42]。

3 展望

TNBC 侵袭性强、异质性大、恶性程度高以及易产生耐药性，预后差。既往治疗 TNBC 主要以化疗为主，但疗效有限且不良反应大。近年来免疫治疗特别是 ICIs 以及免疫联合治疗取得诸多突破，为 TNBC 患者的治疗带来曙光。免疫治疗有助于提高 TNBC 早期患者的局部完全缓解和 EFS，并能改善 PD-L1 高表达晚期患者的预后。但 TNBC 患者并无法从单药免疫治疗中获益更多，免疫治疗将作为目前 TNBC 标准治疗的重要补充，免疫调节型 TNBC 患者将在免疫治疗联合方案中取得良好收益。对于 ICIs 收益甚少的 TNBC 患者，过继性免疫疗法、肿瘤疫苗、溶瘤病毒以及肿瘤微环境重编程等方案或能使该部分患者从免疫治疗中获益[43]。然而，针对 TNBC 的免疫治疗现状仍存在挑战和亟待解决的临床问题：其一，针对免疫治疗的有效评价指标，既要关注 TNBC 症状改善，也要关注症状改善持续时间，需更加详实的前瞻数据。其二，基于 TNBC 分型和再分型的精准化，对应不同的生物标志物，TNBC 免疫治疗的靶点仍在不断探索。不同的生物标志物的有效性和界定标准仍需研究细化。其三，目前免疫治疗的经验仍不丰富，针对免疫治疗不良反应的识别、分级、干预和处理是未来在应用中要

密切关注的问题。

4 结语

综上，免疫治疗的不断探索十分必要，发现新的有效靶点并探索对应治疗方案有助于改善 TNBC 特别是晚期患者预后，探索耐药机制并逆转耐药性有助于寻求新的治疗策略，识别不良反应有助于提升患者生活质量。

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.

[2] Denkert C, Liedtke C, Tutt A, *et al*. Molecular alterations in triple-negative breast cancer-the road to new treatment strategies[J]. Lancet, 2017, 389(10087): 2430-2442.

[3] Garrido-Castro AC, Lin NU, Polyak K. Insights into molecular classifications of triple-negative breast cancer: improving ratient selection for treatment[J]. Cancer Discov, 2019, 9(2): 176-198.

[4] Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, *et al*. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(15 Pt 1): 4429-4434.

[5] Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, *et al*. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3 771 patients treated with neoadjuvant therapy[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(1): 40-50.

[6] Farshbafnadi M, Pastaki Khoshbin A, Rezaei N. Immune checkpoint inhibitors for triple-negative breast cancer: from immunological mechanisms to clinical evidence[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 98: 107876.

[7] Adams S, Schmid P, Rugo HS, *et al*. Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: cohort A of the phase Ⅱ KEYNOTE-086 study[J]. Ann Oncol, 2019, 30(3): 397-404.

[8] Winer EP, Lipatov O, Im SA, *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.

[9] Schmid P, Lipatov O, Im SA, *et al*. Impact of pembrolizumab versus chemotherapy on health-related quality of life in patients with metastatic triple-negative breast cancer: results from the phase 3 randomised KEYNOTE-119 study[J]. Eur J Cancer, 2023, 195: 113393.

[10] Emens LA, Adams S, Barrios CH, *et al*. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis[J]. Ann Oncol, 2021, 32(8): 983-993.

[11] 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.

[12] Wang C, Liu Z, Chen X, *et al*. Neoadjuvant camrelizumab plus nab-paclitaxel and epirubicin in early triple-negative breast cancer: a single-arm phase Ⅱ trial[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 6654.

[13] Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, *et al*. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer(IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. Lancet, 2020, 396(10257): 1090-1100.

[14] Park JW, Liu MC, Yee D, *et al*. Adaptive randomization of neratinib in early breast cancer[J]. N Engl J Med, 2016, 375(1): 11-22.

[15] Loibl S, Untch M, Burchardi N, *et al*. A randomised phase Ⅱ study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study[J]. Ann Oncol, 2019, 30(8): 1279-1288.

[16] Schmid P, Cortes J, Pusztai L, *et al*. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer[J]. N Engl J Med, 2020, 382(9): 810-821.

[17] Pusztai L, Denkert C, O'Shaughnessy J, *et al*. Event-free survival by residual cancer burden with pembrolizumab in early-stage TNBC: exploratory analysis from KEYNOTE-522[J]. Ann Oncol, 2024, 35(5): 429-436.

[18] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南: 2023[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.

[19] Buchan SL. CTLA-4: checkpoints beyond the membrane[J]. Mol Ther, 2024, 32(2): 279-281.

[20] Rowshanravan B, Halliday N, Sansom DM. CTLA-4: a moving target in immunotherapy[J]. Blood, 2018, 131(1): 58-67.

[21] Specht J, Lee S, Turtle C, *et al*. Abstract P2-09-13: A phase I study of adoptive immunotherapy for ROR1^{+} advanced triple negative breast cancer(TNBC) with defined subsets of autologous T cells expressing a ROR1-specific chimeric antigen receptor(ROR1-CAR)[J]. Cancer Res, 2019, 79(4_Supplement): P2-09-13.

[22] Yang Y, Vedvyas Y, McCloskey JE, *et al*. Abstract 2322: ICAM-1 targeting CAR-T cell therapy for triple negative breast cancer[J]. Cancer Res, 2019, 79(13_Supplement): 2322.

[23] Xia L, Zheng ZZ, Liu JY, *et al*. EGFR-targeted CAR-T cells are potent and specific in suppressing triple-negative breast cancer both *in vitro* and *in vivo*[J]. Clin Transl Immunology, 2020, 9(5): e01135.

[24] Zhang L, Meng Y, Feng X, *et al*. CAR-NK cells for cancer immunotherapy: from bench to bedside[J]. Biomark Res, 2022, 10(1): 12.

[25] Raftery MJ, Franzén AS, Radecke C, *et al*. Next generation CD44v6-specific CAR-NK cells effective against triple negative breast cancer[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(10): 9038.

[26] 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.

[27] Zacharakis N, Huq LM, Seitter SJ, *et al*. Breast cancers are immunogenic: immunologic analyses and a phase Ⅱ pilot clinical trial using mutation-reactive autologous lymphocytes[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(16): 1741-1754.

[28] Tay C, Tanaka A, Sakaguchi S. Tumor-infiltrating regulatory T cells as targets of cancer immunotherapy[J]. Cancer Cell, 2023, 41(3): 450-465.

[29] Hasegawa K, Ikeda Y, Kunugi Y, *et al*. Phase Ⅰ study of multiple epitope peptide vaccination in patients with recurrent or persistent cervical cancer[J]. J Immunother, 2018, 41(4): 201-207.

[30] Takeda K, Kitaura K, Suzuki R, *et al*. Quantitative T-cell repertoire analysis of peripheral blood mononuclear cells from lung cancer patients following long-term cancer peptide vaccination[J]. Cancer Immunol Immunother, 2018, 67(6): 949-964.

[31] Butterfield LH, Zhao F, Lee S, *et al*. Immune correlates of GM-CSF and melanoma peptide vaccination in a randomized trial for the adjuvant therapy of resected high-risk melanoma (E4697)[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(17): 5034-5043.

[32] Tang M, Liu Y, Zhang QC, *et al*. Antitumor efficacy of the Runx2-dendritic cell vaccine in triple-negative breast cancer *in vitro*[J]. Oncol Lett, 2018, 16(3): 2813-2822.

[33] Lehmann BD, Bauer JA, 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.

[34] Ghallab AM, Eissa RA, El Tayebi HM. CXCR2 small-molecule antagonist combats chemoresistance and enhances immunotherapy in triple-negative breast cancer[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 862125.

[35] Dent R, André F, Gonçalves A, *et al*. IMpassion132 double-blind randomised phase Ⅲ trial of chemotherapy with or without atezolizumab for early relapsing unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer[J]. Ann Oncol, 2024, 35(7): 630-642.

[36] Vinayak S, Tolaney SM, Schwartzberg L, *et al*. Open-label clinical trial of niraparib combined with pembrolizumab for treatment of advanced or metastatic triple-negative breast cancer[J]. J Am Med Assoc Oncol, 2019, 5(8): 1132-1140.

[37] Jiang YZ, Liu Y, Xiao Y, *et al*. Molecular subtyping and genomic profiling expand precision medicine in refractory metastatic triple-negative breast cancer: the FUTURE trial[J]. Cell Res, 2021, 31(2): 178-186.

[38] Chen L, Jiang YZ, Wu SY, *et al*. Famitinib with camrelizumab and nab-paclitaxel for advanced immunomodulatory triple-negative breast cancer(FUTURE-C-Plus): an open-label, single-arm, phase Ⅱ trial[J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(13): 2807-2817.

(下转第 813 页)

randomized, subtyping-based umbrella phase Ⅱ trial for first-line treatment of metastatic triple-negative breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(16_suppl): 3011.

[27] 潘锋. 新版《中国临床肿瘤学会乳腺癌诊疗指南》发布[J]. 中国当代医药, 2022, 29(15): 1-4.

[28] 中国抗癌协会国际医疗与交流分会, 中国医师协会肿瘤医师分会乳腺癌学组. 小分子抗血管生成药物治疗晚期乳腺癌超说明书用药专家共识[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(6): 523-530.

[29] Xiong J, Yan C, Zhang Q, *et al.* α-Ketoglutarate-dependent enzymes in breast cancer and therapeutic implications[J]. Endocrinology, 2023, 164(6): bqad080.

(编辑：沈佳婕)

(上接第808页)

[39] Fan L, Wang ZH, Ma LX, *et al*. Optimising first-line subtyping-based therapy in triple-negative breast cancer(FUTURE-SUPER): a multi-cohort, randomised, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2024, 25(2): 184-197.

[40] Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, *et al*. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(3): e143-e152.

[41] Kus T, Cicin I. A perspective: the integration of ctDNA into response evaluation criteria in solid tumours 1.1 for phase Ⅱ immunotherapy clinical trials[J]. Immunotherapy, 2024, 16(5): 319-329.

[42] Turner NC, Swift C, Jenkins B, *et al*. Results of the c-TRAK TN trial: a clinical trial utilising ctDNA mutation tracking to detect molecular residual disease and trigger intervention in patients with moderate- and high-risk early-stage triple-negative breast cancer[J]. Ann Oncol, 2023, 34(2): 200-211.

[43] Soliman H, Hogue D, Han H, *et al*. Oncolytic T-VEC virotherapy plus neoadjuvant chemotherapy in nonmetastatic triple-negative breast cancer: a phase 2 trial[J]. Nat Med, 2023, 29(2): 450-457.

(编辑：沈佳婕)