·综　述·

三阴性乳腺癌靶向抑制剂及其临床药理学研究进展

孙国扬，张　倩，郁　彭，滕玉鸥
（天津科技大学生物工程学院，天津　300457）

摘要：三阴性乳腺癌（TNBC）恶性程度高，侵袭性强，死亡率极高，其治疗仍以化疗为主，效果不甚理想，急需探索更加有效的靶向治疗方案。近几年，治疗TNBC的热门靶点及其对应的临床药物有表皮生长因子/表皮生长因子受体及其抑制剂、血管内皮生长因子/血管内皮生长因子受体及其抑制剂、多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶及其抑制剂和周期蛋白依赖性激酶及其抑制剂等。目前TNBC靶向治疗取得阶段性突破，尤其是TNBC靶向抑制剂的联合用药具有很大潜力。本综述以期为TNBC的治疗和新型靶向药物研究提供参考。

关键词：三阴性乳腺癌；表皮细胞生长因子；多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶；周期蛋白依赖性激酶；抑制剂；靶向疗法

中图分类号：R979.1　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1000-3002-（2022）09-0706-10

DOI：10.3867/j.issn.1000-3002.2022.09.009

三阴性乳腺癌（triple negative breast cancer，TNBC）〔雌激素受体、孕激素受体和人表皮生长因子受体2（epidermal growth factor receptor 2，EGFR2）表达缺失〕占乳腺癌病理类型的15%~20%，是乳腺癌中预后最差的亚型。在乳腺癌患者中，TNBC患者远端复发转移率和死亡率最高[1]，脑转移发生率高达46%，确诊后中位生存期仅4.9~6.6个月[2-6]。肝转移也是TNBC患者死亡的重要原因[7]，总生存期中位数＜18个月，尚无理想的靶向抑制剂。TNBC是具有转录多样性的癌症，至少可分为4种不同的亚型：腔内雄激素受体（androgen receptor，AR）亚型、间充质样亚型、基底样免疫抑制亚型1（BL1亚型）和BL2亚型[8]。不同分子亚型反映了TNBC的生物多样性，由于分子表达水平的不同，对不同靶点抑制剂的敏感程度也呈现出个体化差异[9]。

近年来，研究较多的TNBC靶向抑制剂包括EGF/EGFR抑制剂、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）/VEGF受体（VEGF receptor，VEGFR）抑制剂、多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶〔poly（ADP-ribose）polymerase，PARP〕抑制剂和周期蛋白依赖性激酶（cyclin-dependent kinases，CDK）抑制剂。本文对上述靶向抑制剂治疗TNBC临床研究进展进行综述。

1　靶向EGF/EGFR的抑制剂

EGF家族由EGFR，HER2，HER3和HER4组成，它们通过受体配体结合激活下游信号转导，从而影响细胞增殖、血管生成、肿瘤侵袭和转移。EGFR是一种具有酪氨酸激酶活性的膜表面传感器，临床上通过检测*EGFR*基因是否突变可明确恶性肿瘤类型，进而采用靶向治疗[10]。EGFR的过表达经常发生在乳腺癌易感基因1（breast cancer susceptibility gene 1，*BRCA1*）突变的TNBC中，它作为*BRCA1*与miR-146a结合的启动子，可促使miR-146a转录水平增加，miR-146a与*EGFR*的3′UTR结合以促进其mRNA降解[11]。*BRCA1*和miR-146a缺乏导致EGFR和磷酸化-EGFR（Y1068）表达增加[12]，这种EGFR过表达与TNBC患者无病生存期（diease free survival，DFS）呈负相关[13]。因此，EGFR作为TNBC的重要治疗靶标被高度关注。

据作用靶点和性质，可将EGFR靶向药物分为酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitors，TKI）和单克隆抗体（monoclonal antibody，mAb）2类[14]。TKI可抑制来自EGF家族二聚体的信号转导或抑制非受体蛋白酪氨酸激酶类固醇受体辅助活化因子（steroid receptor coactivator，Src）家族激酶，如阿法替尼（afatinib）和达沙替尼（dasatinib）。mAb如seribantumab（MM-121）和西妥昔

基金项目：天津市科学技术委员会科技计划（20YDTPJC00950）
作者简介：孙国扬，硕士研究生，主要从事抗肿瘤药物非临床研究研究，E-mail：Sgyzq666@163.com
通讯作者：滕玉鸥，E-mail：tyo201485@tust.edu.cn

单抗(cetuximab),则通过不同的机制发挥抗肿瘤作用,如靶向抑制细胞存活信号通路、通过二聚化抑制实现配体-受体阻滞[15]及与靶细胞表面抗原结合引发一系列级联反应等,从而介导肿瘤细胞毒性[16-18]。

1.1 阿法替尼

阿法替尼为第二代广谱TKI,可共价结合EGFR的Cys797结构域、HER2的Cys805结构域和HER4的Cys803结构域,从而引起EGFR,HER2和HER4的ATP结合位点被永久性修饰[19],已在HER2阳性乳腺癌中显示出有效活性,临床用于*EGFR*基因突变的非小细胞肺癌和结直肠癌的治疗。Canonici等[20]还发现,阿法替尼在14种TNBC细胞系中具有增殖抑制作用。目前评估阿法替尼与紫杉醇联用治疗TNBC的Ⅱ期临床研究正在招募(NCT02511847)。

1.2 达沙替尼

达沙替尼是Src家族激酶的抑制剂,抑制多配体聚糖结合蛋白(syndecan-binding protein,SDCBP)和c-Src相互作用诱导的c-Src磷酸化。Src在EGFR上对接位点为PY891和PY920,在多种细胞信号转导途径中起着至关重要的作用,如调节细胞分裂、运动和黏附和血管生成等。TNBC患者肿瘤组织中SDCBP表达水平与肿瘤组织学分级呈正相关,SDCBP过表达可加速达沙替尼抑制TNBC细胞增殖和细胞周期进程[21]。达沙替尼还可防止EGFR阳性TNBC中EGFR核易位,增加TNBC细胞对西妥昔单抗的敏感性[22]。达沙替尼在可手术TNBC患者中的安全性和耐受性以及对TNBC患者EGFR细胞定位的影响正在进行Ⅱ期临床研究(NCT02720185)。

1.3 seribantumab

seribantumab是一个完整的IgG_2mAb,与HER3结合以阻断Heregulin介导的HER3信号转导并诱导受体下调。HER3与其他家族成员不同的是其固有激酶活性极低,必须与另一种受体酪氨酸激酶相互作用。例如,为激活磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B、丝裂原活化蛋白激酶途径和Src激酶,则需与EGFR或HER2相互作用[23]。一项Ⅱ期临床研究在196例TNBC或HR^+HER2^-乳腺癌患者中使用新辅助治疗方案,对比seribantumab与紫杉醇、多柔比星和环磷酰胺联合使用与单纯化疗的差异(NCT01421472)。结果表明,使用seribantumab合并化学疗法的TNBC患者中,病理完全缓解率低于单纯化疗患者,但腹泻与低钾血症发生率增加了2倍[24]。一项Ⅰ期临床试验评估了西妥昔单抗与seribantumab或伊立替康联用在晚期实体瘤患者(含TNBC)中的安全性、耐受性和药动学特性,发现seribantumab与西妥昔单抗联用具有适度活性(NCT01451632)。

1.4 西妥昔单抗

西妥昔单抗为IgG_1mAb,能够与多种肿瘤细胞表面的EGFR特异性结合,触发EGFR阳性靶细胞的抗体依赖性细胞毒性。Trédan等[25]和Nabholtz等[26]开展的Ⅱ期临床研究对比伊沙匹隆(ixabepilone)单用或联合西妥昔单抗治疗晚期不可切除和转移性TNBC(metastatic TNBC,mTNBC)患者的疗效差异,发现伊沙匹隆单用客观缓解率(objective response rate,ORR)分别为30%和35.9%,与西妥昔单抗联用未表现出更显著的效果(NCT00633464)。Crozier等[27]对西妥昔单抗联合多西他赛进行了Ⅱ期新辅助试验,用于可手术的Ⅱ~Ⅲ期TNBC患者,病理完全缓解率仅为24%(NCT00600249)。

BL亚型TNBC富含生长因子信号和肌上皮细胞标志物,涉及生长因子信号转导,所以EGF、原癌基因MET和胰岛素样生长因子1受体途径相关的EGFR抑制剂对于其治疗更具优势。然而无论EGFR抑制剂单药治疗还是与其他药物联用,均不足以显著改善TNBC患者的病情,存在反应率低、复发率高和不良反应明显等问题[28]。

2 靶向VEGF/VEGFR的抑制剂

TNBC快速增殖和转移取决于不断形成的新生血管,VEGF在肿瘤血管形成中起着重要作用,可由肿瘤细胞及其周围的炎性细胞(主要是巨噬细胞)产生[29]。VEGF家族由A、B、C、D、E(病毒因子)和胎盘生长因子组成,它们与VEGFR结合可促进血管生成过程,从而促进内皮细胞存活、增殖、迁移和黏附[30]。TNBC肿瘤组织和血清中VEGF水平与非TNBC相比更高,转移性乳腺癌患者血清中VEGFR表达水平比非转移性乳腺癌患者高约2倍[31]。VEGF水平与微血管密度呈正相关,平均微血管密度增加是TNBC高度侵袭性及其不良预后的直接原因。高VEGF水平与TNBC患者无进展生存期(progression-free survival,PFS)和总生存期(overall survival,OS)较差相关,VEGFR水平较高的TNBC患者也表现出较短的DFS和OS。因此,VEGF信号通路在TNBC病理过程中十分关键。

VEGF/VEGFR抑制剂亦分为靶向VEGFR的TKI和mAb。TKI通过抑制VEGFR、血小板源性生长因子受体和干细胞因子受体等方式发挥作用。mAb通过结合癌细胞不同分子位点的受体阻断内皮细胞中VEGFR与VEGF结合并抑制血管生成，发挥抗肿瘤活性。

2.1 舒尼替尼

舒尼替尼(sunitinib)是多靶点TKI，通过抑制与乳腺癌生长和转移有关的VEGFR、血小板衍生生长因子受体和集落刺激因子1受体等酪氨酸激酶发挥作用。此外，舒尼替尼还能抑制VEGF的旁分泌和自分泌，抑制肿瘤细胞增殖、迁移和周围血管生成[32]。TNBC在体内外均具有独特的血管生成能力，血管生成是导致肿瘤细胞周围血液腔形成的原因，是判断预后的指标之一。最近有研究表明，舒尼替尼通过抑制癌细胞增殖和迁移并增加细胞凋亡而抑制TNBC进展[33]。紫杉醇(paclitaxel)和卡铂(carboplatin)新辅助治疗中使用舒尼替尼在治疗局部晚期TNBC患者的Ⅰ和Ⅱ期临床试验中未显示临床获益(NCT00887575)，不建议进一步评估[34]。

2.2 索拉非尼

口服可生物利用的小分子TKI索拉非尼(sorafenib)不仅可抑制*b-raf*原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶、*c-raf*原癌基因丝/苏氨酸蛋白激酶、血小板衍生生长因子受体、转染重排、c-KIT酪氨酸激酶受体蛋白和FMS样酪氨酸激酶3等酪氨酸激酶，还可抑制VEGFR及其信号转导。靶向血管生成是晚期乳腺癌的有效治疗方法，因此开展了索拉非尼治疗乳腺癌中作用的研究[35]。索拉非尼联合卡培他滨(capecitabine)显著改善的中位PFS(Ⅱ期临床试验SOLTI-0701，2.5 *vs* 4.3个月)，然而在验证性研究中其未能显示出相似的获益(NCT01234337)[36]。

2.3 阿帕替尼

选择性结合并抑制VEGFR2的口服TKI阿帕替尼(apatinib)联用氟唑帕利和SHR-1210对复发和mTNBC耐受性、安全性和疗效的Ⅰ期临床试验正在招募患者(NCT03945604)。上海复旦大学进行阿帕替尼单独用于mTNBC的Ⅱ期临床试验(NCT01176669)，发现符合疗效分析的56例患者ORR为10.7%，临床获益率为25%[37]，认为阿帕替尼对非mTNBC患者具有可控毒性，在血管生成依赖性高的乳腺癌患者中结果可能会更好。其在TNBC患者体内的药学活性评价待深入研究。

2.4 卡博替尼

多靶点小分子TKI卡博替尼(cabozantinib)的作用靶点包括MET，VEGFR2，KIT，AXL，FLT3和RET等，能够通过抑制VEGFR2和MET磷酸化降低体内外模型中肿瘤细胞侵袭，被批准用于晚期肾癌、索拉非尼治疗后的肝癌和甲状腺髓样癌[38]。卡博替尼联合纳武单抗(nivolumab)治疗mTNBC患者的Ⅱ期临床试验(NCT03316586)结果表明，35例患者中临床获益率为34%，PFS中位数为2.0个月，最常见的毒性反应是腹泻和黏膜炎及手掌和足底发红等，未出现4级毒性反应，但12例患者需降低剂量。卡博替尼目前显示出有效性和安全性，但后续治疗情况仍应密切关注[39]。

2.5 贝伐珠单抗

抗VEGF人源化单克隆抗体药物贝伐珠单抗(bevacizumab)与VEGF-A的结合抑制了后者与VEGF2的结合，进而对肿瘤细胞转移及肿瘤周围血管增生发挥抑制作用，已在晚期乳腺癌的3项Ⅲ期临床试验中进行了评估。数据显示，在TNBC亚组中有PFS获益(贝伐珠单抗中位数为8.1个月，化疗中位数为5.4个月)。Miyashita等[40]研究报道，贝伐珠单抗联合化疗治疗mTNBC的ORR为49%，PFS中位数为7.2个月，OS中位数为18.3个月(NCT01094184)。Sini等[41]研究报道，转移性乳腺癌患者最初使用贝伐珠单抗和多西他赛(docetaxel)治疗之后维持使用卡培他滨和贝伐珠单抗进行治疗，在TNBC亚组中观察到PFS和OS显著改善(NCT00929240)。另一项临床试验探究了贝伐珠单抗靶向VEGF-A在TNBC患者中的治疗效果。将mTOR抑制剂西罗莫司或依维莫司与多柔比星脂质体和贝伐珠单抗(DAT/DAE)联合使用可显著改善ORR(NCT02456857)[42]。因此，贝伐珠单抗在TNBC患者的一线治疗有继续开发的潜力。

抗VEGF/VEGFR疗法的结果存在矛盾，表明VEGF抑制剂在治疗TNBC方面可能有多种作用机制。肿瘤细胞能够积极摄取多种VEGF替代性因子，降低药物的抗血管生成活性并维持血管形成过程。因此，应将不同TNBC亚型纳入其诱导VEGF耐药性的独特微环境中，开发相对应的治疗策略，努力将肿瘤异常的微环境调节到正常状态。

3 靶向PARP的抑制剂

PARP蛋白家族现有17个成员，能够催化多聚ADP核糖(polymer of ADP-ribose，PAR)链加入其目标蛋白中。PARP-1占细胞PARP活性的80%，

在DNA单链断裂反应中对碱基切除修复和维持基因组稳定性方面起着重要作用。当DNA损伤发生时，锌指DNA结合域将PARP-1定位到DNA损伤位点并催化PAR合成，从而增加PARP-1在活化基因上的重新分布、启动PARP-1在染色体结构调节和DNA损伤修复等细胞过程中的重要作用[43]。此外，PARP-1在细胞转录调控、端粒内聚和有丝分裂纺锤体形成过程中也发挥一定作用。PARP被抑制，单链断裂会持续存在，导致停滞的复制叉和双链断裂。PARP抑制剂不仅可以阻碍PARP的功能，也能将PARP捕获到DNA上，形成PARP-DNA复合物干扰DNA复制[44]。PARP活性的提高是肿瘤细胞避免由破坏DNA的化学治疗剂引起的细胞凋亡的机制之一，通常通过碱基修复系统对其进行修复，而PARP的抑制则可增加肿瘤细胞对烷基化剂和拓扑异构酶Ⅰ抑制剂的敏感性。

PARP抑制剂通常与*BRCA1/2*胚系基因突变关联，*BRCA1/2*缺陷是涉及同源重组研究最广泛的适应证。20%~25%TNBC患者中存在*BRCA1/2*突变导致的同源重组修复缺陷。*BRCA*和*PARP*是人体修复DNA突变非常关键的2个基因，如果两者同时缺失则可导致细胞凋亡，这种现象称为“合成致死”[45]。PARP抑制剂在同源重组途径缺陷细胞中的作用正是通过“合成致死”效应发挥的。用PARP抑制剂治疗*BRCA*突变的肿瘤可导致DNA损伤积累，导致细胞周期停滞和凋亡。因此，带有*BRCA*突变的TNBC细胞对PARP格外依赖，对于PARP抑制剂也更加敏感。PARP抑制剂的抗癌机制比较特殊，能够产生具有微核特征的细胞质染色质片段(cytoplasmic chromation fragments，CCF)，CCF的产生是BRCA1依赖性过程。在无PARP抑制剂的情况下，*SUM149-BRCA1*突变细胞显示出更高的CCF数量，CCF可激活cGAS/STING下游Ⅰ型干扰素信号转导和CC类趋化因子配体5分泌，但这些效应在*BRCA1*缺陷型TNBC细胞中被抑制，体现了PARP抑制剂的靶向作用[46]，因此人们对其寄予厚望。

3.1 奥拉帕尼

奥拉帕尼(olaparib)通过*p53*阻滞细胞于G_2期，降低DNA损伤修复的活性[47]，在*BRCA1/2*突变的多种实体瘤临床试验中已显示出显著有效性和安全性，是第一个被引入临床治疗*BRCA*突变型卵巢癌的PARP抑制剂，也是第一个被批准用于治疗*BRCA*突变的$HER2^-$晚期或转移性乳腺癌的PARP抑制剂[48]。一项*BRCA1/2*突变转移性乳腺癌患者治疗疗效和安全性的Ⅲ期临床试验对奥拉帕尼单独治疗与化学疗法进行评估[49]，发现奥拉帕尼组PFS中位数有所改善(7.0 *vs* 4.2个月)；与接受化疗的患者相比，生殖细胞*BRCA*突变的TNBC患者的ORR更高，可达到55%，而对照组仅为21%(NCT02000622)[50]。奥拉帕尼是*BRCA*突变病例中研究最多的PARP抑制剂，但奥拉帕尼的半衰期很短，血液系统毒性和药动学特性在一定程度上限制了其临床应用。

3.2 维利帕尼

维利帕尼(veliparib，ABT-888)是一种口服小分子PARP抑制剂，具有相对较弱的PARP1和PARP2捕获活性[51]。Sibylle等[52]研究了维利帕尼联合卡铂和紫杉醇在早期TNBC新辅助治疗中的效果，发现紫杉醇、卡铂和维利帕尼联用组达到目标病理完全缓解率高于单用紫杉醇。单用卡铂治疗的患者中，3级或4级毒性和严重不良事件常见(中性粒细胞减少症、贫血和血小板减少症等)，而单用维利帕尼组并未出现明显不良反应(NCT02032277)。

3.3 尼拉帕尼

尼拉帕尼(niraparib)通过将PARP“捕获”在受损的DNA上增加PARP-DNA复合物的形成抑制PARP活性[53]。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration，FDA)于2017年3月批准尼拉帕尼用于复发性铂敏感的卵巢癌，无论*BRCA*突变和同源重组修复缺陷处于何种状况。尼拉帕尼与帕母单抗联用为晚期TNBC或mTNBC患者提供了新的希望。一项对47例患者进行疗效评估的Ⅱ期临床试验显示，尼拉帕利与帕母单抗联合治疗的ORR为21%，疾病控制率为49%，*BRCA*突变的肿瘤患者对此疗法的反应率更高。联合疗法安全且可耐受，值得进一步研究(NCT02657889)[54]，但需要警惕的是在3种批准治疗卵巢癌的PARP抑制剂中尼拉帕尼的血小板减少症发生率最高[55]。

3.4 雷拉帕尼

雷拉帕尼(rucaparib)不仅可抑制PARP1，2，3，4，12，15和16，还能够抑制端锚聚合酶1和2[56]。Cardillo等[57]发现，雷拉帕尼在*BRCA1*缺陷型TNBC细胞中具有细胞自主免疫调节特性。一项Ⅱ期临床试验招募了中位年龄为48岁的135例患者，研究术前化疗后使用雷拉帕尼对TNBC或$ER^+PR^+HER2^-$(*BRCA1/2*突变)患者的治疗效果。目前结果表明，使用低剂量雷拉帕尼未改善顺铂的毒性，也未改善1年的DFS(NCT01074970)[58]。

3.5 氟唑帕利

氟唑帕利(fluzoparib)作为一种新型、选择性高且可口服的PARP抑制剂,在同源重组缺陷细胞中可有效抑制PARP1活性并诱导DNA双链断裂、G_2/M阻滞和细胞凋亡,显示出良好的药动学特性[59]。此外,氟唑帕利与阿帕替尼联用或与阿帕替尼和紫杉醇联用可明显提高抗肿瘤作用,且未出现附加毒性。基于上述发现,研究氟唑帕利与阿帕替尼联用的耐受性和最佳剂量,并观察两者在TNBC患者中的协同作用,相关Ⅰ期临床试验正在开展(NCT03075462)。氟唑帕利在体外研究中的活性与奥拉帕尼相当,在体内优于奥拉帕尼,表现出良好的类药性,因此在我国已经开始临床试验[60]。

3.6 iniparib

iniparib(BSI-201)是一种具有硝基的前药,可通过转录因子NF-E2相关因子2介导的抗氧化反应中的成分转化为活性代谢物,代谢物使电子输运与氧化磷酸化脱钩,从而在细胞毒性水平上产生活性氧,并与氧化还原反应关键酶的半胱氨酸残基结合。iniparib似乎可与包括PARP1在内的许多蛋白质中的半胱氨酸残基形成非特异性加合物[61]。一项Ⅱ期临床试验结果表明mTNBC患者每周2次iniparib、吉西他滨和卡铂联合给药效果优于单独使用吉西他滨或卡铂(NCT00813956)。另外一项随机Ⅱ期临床试验对比了每周只给药1次或2次(iniparib、吉西他滨、卡铂联合使用)的TNBC患者之间的差异。一周1次或2次治疗组的ORR分别为34.1%和29.6%,PFS中位数为5.5个月和4.3个月。相比之下,每周1次给药,iniparib血浆浓度和暴露量反而更高。整体上,每周2次给药方案与每周1次方案在安全性和功效方面并无明显差异(NCT01045304)。

相对而言,PARP抑制剂具有较好的研究前景,但与治疗相关的毒性作用也普遍存在。因此,深入探索PARP抑制剂与其他药物的最佳组合方案,从而达到降低其不良反应的目的,具有重要的临床价值[62]。

4 靶向CDK的抑制剂

CDK作为关键的丝氨酸/苏氨酸激酶家族关键成员之一,也是驱动所有细胞周期转换的重要调节酶,其活性受到严格控制,以确保细胞周期有序交替活化。CDK通常与细胞周期蛋白(cyclin)形成复合物发挥作用,具体的调控机制包括与细胞周期蛋白、抑制剂和装配因子关联,亚细胞定位,转录调控,选择性蛋白水解和使一系列目标底物磷酸化等。

初步体外和体内研究表明,将CDK作为治疗TNBC的靶标具有开发潜力。与EGPR2$^+$乳腺癌细胞相比,使用广谱CDK抑制剂dinaciclib抑制CDK在原癌基因Myc途径活性升高的TNBC细胞中具有"合成致死"作用[63],且TNBC细胞对转录调控的CDK具有独特的依赖性,如CDK7能够介导TNBC中重要基因簇的转录成瘾,但对AR阳性的乳腺癌却无影响[64]。此外,*BRCA1/2*突变的发生通常同时伴随*CDK12*突变,CDK12表达的缺失能够恢复TNBC细胞对PARP抑制剂的敏感性[65]。CDK4/6抑制剂在细胞周期进程中同样起着至关重要的作用,细胞周期失调是内分泌治疗耐药性的重要原因。因此,深入了解CDK的调控机制并将CDK作为关键的治疗靶标,有助于发现TNBC的有效疗法并解决治疗中产生的耐药问题。

4.1 dinaciclib

研究发现,细胞同期蛋白E亚型在多数TNBC中过表达,进而通过与CDK2结合介导肿瘤发生。dinaciclib在体外对CDK2,CDK5,CDK1和CDK9活性均具有较好的抑制作用,并且与蒽环类药物联用可抑制TNBC细胞存活。于是研究者开展了一项Ⅰ期临床研究,以确定在mTNBC患者中dinaciclib联合多柔比星的最大耐受剂量(NCT01624441)。结果表明,dinaciclib和多柔比星联用具有明显的毒性,并不能作为治疗TNBC的理想方案,但dinacicib通过抑制CDK12恢复TNBC中同源重组缺陷型肿瘤对PARP抑制剂的敏感性,并极大地延长了PARP抑制剂对肿瘤细胞生长抑制的作用时间,表明CDK抑制剂可能解除患者对EGFR和PARP抑制剂的耐药性,并延长EGFR和PARP抑制剂的作用时间[66]。

4.2 帕博西尼

可口服生物利用的小分子CDK抑制剂帕博西尼(palbociclib)对CDK4/6的选择性高于其他CDK,体外抑制CDK4/6可阻断视网膜母细胞瘤蛋白1磷酸化,已被美国FDA批准用于治疗晚期和转移性HR$^+$HER2$^-$乳腺癌。Michele等[67]开展的Ⅱ期临床研究中评估了使用帕博西尼(palbociclib)治疗的37例*RB1*野生型转移性乳腺癌患者(NCT01037790),其中包括4例(11%)TNBC患者,但由于病情进展迅速,4例患者未能顺利入组。最近报道了帕博西尼联合紫杉醇在27例转移性乳腺癌患者中进行的Ⅰ期临床研究结果,其中包括

9例(33%)TNBC患者。尽管1/3 TNBC患者临床获益(部分缓解或疾病稳定期≥6个月),但这种缓解可能仅由于紫杉醇引起[68]。为证明帕博西尼在AR^+的TNBC中的作用,评估帕博西尼与比卡鲁胺联合治疗AR^+转移性乳腺癌的Ⅰ和Ⅱ期临床试验(NCT02605486)正在招募志愿者。对于参与试验的TNBC患者的初步研究发现,在帕博西尼治疗下患者进展迅速。病例报告显示,帕博西尼联合内分泌治疗无效后,常用的铂类化学疗法和内分泌治疗也无效。Asghar等[69]发现,腔内AR亚型的TNBC细胞对帕博西尼更加敏感,若联合应用磷脂酰肌醇3激酶抑制剂,敏感性会进一步提高,两者具有协同作用。因此,CDK4/6抑制剂单独或联合治疗可能成为治疗腔内AR亚型TNBC的一种新策略。

4.3 ribociclib

ribociclib作为另外一个重要的CDK4/6抑制剂,能够阻止视网膜母细胞瘤蛋白的磷酸化,从而诱导G_1期阻滞,已获得美国FDA批准与来曲唑联用并作为治疗绝经后AR^+HER2^-晚期乳腺癌患者的首选方案[70]。一项与比卡鲁胺联合应用于HR^+的TNBC治疗的Ⅰ和Ⅱ期临床试验(NCT03090165)目前正在进行中。

CDK抑制剂应用于TNBC的治疗具有重要的开发潜力,通过修饰其结构进而提高效价和选择性将有助于获得新的突破。

5 其他靶点抑制剂

随着分子生物学的发展,治疗TNBC的新型靶点不断被发现,相应抑制剂的临床评估与获批为TNBC的靶向治疗开辟了新途径。靶向肿瘤细胞表面关键蛋白的抑制剂与其他药物联用,不仅可改善强效化疗药物耐受性不佳的问题,同时还能够提高药物的生物利用度。拓扑异构酶Ⅱα与TNBC呈现出高度相关性,其抑制剂联合抗体偶联药物治疗TNBC的研究具有较好的发展趋势[71]。人滋养细胞表面糖蛋白抗原2是在TNBC中高度表达的一种跨膜蛋白,不仅可参与癌细胞增殖、迁移和侵袭相关的信号转导,而且与不良预后相关[72]。美国FDA在2021年4月7日批准了首个靶向人滋养细胞表面糖蛋白抗原2的抗体偶联药物戈沙妥珠单抗(gosartuzumab)用于治疗无法切除的局部晚期或mTNBC(接受过≥2种全身治疗)[73]。另一种跨膜蛋白LIV-1(也称为SLC39A6或ZIP6)是锌转运蛋白SLC39A家族的成员,在大约70%的mTNBC中高表达,通过促进上皮细胞向间质转化介导肿瘤转移;其抑制剂ladiratuzumab vedotin与pembrolizumab联合治疗局部晚期或mTNBC患者的研究结果显示,>90%的患者肿瘤体积有一定程度下降[74]。

6 结语

近几年靶向抑制剂在TNBC领域取得了阶段性突破,为这种易复发、死亡率极高的肿瘤类型带来了治疗的希望。同时以精准的靶点检测为导向的治疗理念对TNBC靶向抑制剂的研发和临床应用提出了更高更迫切的要求。不断发掘新的治疗靶点并总结TNBC靶向抑制剂的临床应用是向精准治疗时代迈进的必经之路,新的靶向药物和新的联合用药方式必将为TNBC治疗提供更多的选择并取得更好的效果。

参考文献:

[1] Deepak KGK, Vempati R, Nagaraju GP, *et al*. Tumor microenvironment: challenges and opportunities in targeting metastasis of triple negative breast cancer [J/OL]. *Pharmacol Res*, 2020, 153: 104683 (2020-02-09) [2022-05-27]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov/32050092/. DIO: 10.1016/j.phrs.2020.104683.

[2] Peluffo G, Subedee A, Harper NW, *et al*. EN1 is a transcriptional dependency in triple-negative breast cancer associated with brain metastasis [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(16): 4173-4183.

[3] Yao Y, Chu YX, Xu B, *et al*. Risk factors for distant metastasis of patients with primary triple-negative breast cancer [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(6): 288-298.

[4] Kotecki N, Lefranc F, Devriendt D, *et al*. Therapy of breast cancer brain metastases: challenges, emerging treatments and perspectives [J/OL]. *Ther Adv Med Oncol*, 2018, 10: 1177 (2018-07-22) [2022-05-27]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov / 29977353/. DIO: 10.1177/1758835918780312.

[5] Shah N, Mohammad AS, Saralkar P, *et al*. Investigational chemotherapy and novel pharmacokinetic mechanisms for the treatment of breast cancer brain metastases [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 132: 47-68.

[6] Bareche Y, Buisseret L, Gruosso T, *et al*. Unraveling triple-negative breast cancer tumor microenvironment heterogeneity: towards an optimized treatment approach [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2020, 112(7): 708-719.

[7] Li YM, Su P, Wang YF, *et al*. Impact of histotypes on preferential organ-specific metastasis in triple-negative breast cancer [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(3): 872-881.

[8] Jiang YZ, Ma D, Suo C, *et al*. Genomic and transcriptomic landscape of triple-negative breast cancers: subtypes and treatment strategies [J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(3): 428-440.

[9] Kalimutho M, Parsons K, Mittal D, *et al*. Targeted therapies for triple-negative breast cancer: combating a stubborn disease [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36(12): 822-846.

[10] Liu XM, Shao Y, Zhou JB, *et al*. Nuclear factor kappaB signaling and its related non-coding RNAs in cancer therapy [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 19: 208-217.

[11] Lim SO, Li CW, Xia WY, *et al*. EGFR signaling enhances aerobic glycolysis in triple-negative breast cancer cells to promote tumor growth and immune escape [J]. *Am J Cancer Res*, 2016, 76(5): 1284-1296.

[12] Umaraswamy E, Wendt KL, Augustine LA, *et al*. BRCA1 regulation of epidermal growth factor receptor (EGFR) expression in human breast cancer cells involves microRNA-146a and is critical for its tumor suppressor function [J]. *Oncogene*, 2015, 34 (33): 4333-4346.

[13] Han LH, LI L, Wang N, *et al*. Relationship of epidermal growth factor receptor expression with clinical symptoms and metastasis of invasive breast cancer [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2018, 38(12):578-582.

[14] Ayati A, Moghimi S, Salarinejad S. A review on progression of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors as an efficient approach in cancer targeted therapy [J / OL]. *Bio Org Chem*, 2020, 99: 103811 (2020-04-02)[2022-05-27]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov / 32278207/. DOI: 10.1016 / j. bioorg. 2020. 103811.

[15] Wang WM, Zhao ZL, Ma SR, *et al*. Epidermal growth factor receptor inhibition reduces angiogenesis via hypoxia-inducible factor-1alpha and Notch1 in head neck squamous cell carcinoma [J / OL]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e119723 (2020-02-27) [2022-05-27]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25723392/. DOI: 10.1371/journal.pone.0119723.

[16] Kim SJ, Kim NY, Kang K, *et al*. Whole transcriptome analysis identifies TNS4 as a key effector of cetuximab and a regulator of the oncogenic activity of KRAS mutant colorectal cancer cell lines [J]. *Cells*, 2019, 8(8): 878-891.

[17] Iqbal MS, Wilkinson D, Tin A, *et al*. Cetuximab in the management of nasopharyngeal carcinoma—a narrative review [J]. *J Laryngol Otol*, 2019, 133(10): 843-855.

[18] Li M, You R, Liu YP, *et al*. Beneficial effects of anti-EGFR agents, cetuximab or nimotuzumab, in combination with concurrent chemoradiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Oral Oncol*, 2018, 80: 1-8.

[19] Hurvitz SA, Shatsky R, Harbeck N. Afatinib in the treatment of breast cancer [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2014, 23(7): 1039-1047.

[20] Canonici A, Browne A, Ibrahim M, *et al*. Combined targeting EGFR and SRC as a potential novel therapeutic approach for the treatment of triple negative breast cancer. [J / OL]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12:1758835919897546 (2020-01-28) [2022-05-27]. https://pubmed. ncbi. nlm. nih. gov / 32064003/. DOI: 10.1177/1758835919897546.

[21] Qian XL, Zhang J, Li PZ, *et al*. Dasatinib inhibits c-SRC phosphorylation and prevents the proliferation of triple-negative breast cancer (TNBC) cells which overexpress syndecan-binding protein (SDCBP) [J / OL]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e171169 (2020-01-31) [2022-05-27]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih. gov / 281 41839/. DOI: 10.1371 / journal. pone. 0171169.

[22] Brand TM, Iida M, Dunn EF, *et al*. Correction: nuclear epidermal growth factor receptor is a functional molecular target in triple-negative breast cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(4): 208-217.

[23] Sequist LV, Gray JE, Harb WA, *et al*. Randomized phase Ⅱ trial of seribantumab in combination with erlotinib in patients with EGFR wild-type non-small cell lung cancer[J]. *Oncologist*, 2019, 24(8): 1095-1102.

[24] Holmes FA, Mcintyre KJ, Krop IE, *et al*. A randomized, phase 2 trial of preoperative MM-121 with paclitaxel in triple negative (TN) and hormone receptor (HR) positive, HER2-negative breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(S9): 3-11.

[25] Tredan O, Campone M, Jassem J, *et al*. Ixabepilone alone or with cetuximab as first-line treatment for advanced / metastatic triple-negative breast cancer [J]. *Clin Breast Cancer*, 2015, 15(1): 8-15.

[26] Nabholtz JM, Chalabi N, Radosevic RN, *et al*. Multicentric neoadjuvant pilot phase Ⅱ study of cetuximab combined with docetaxel in operable triple

negative breast cancer [J]. *Int J Cancer*, 2016, 138 (9): 2274-2280.

[27] Crozier J, Adavni PP, Laplant B, *et al*. N0436 (Alliance): a phase Ⅱ trial of Irinotecan with cetuximab in patients with metastatic breast cancer previously exposed to anthracycline and/or taxane-containing therapy [J]. *Clin Breast Cancer*, 2016, 16(1): 23-30.

[28] Denkert C, Von MG, Brase JC, *et al*. Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(9): 983-991.

[29] Pawar A, Prabhu P. Nanosoldiers: a promising strategy to combat triple negative breast cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 110: 319-341.

[30] Lyons TG. Targeted therapies for triple-negative breast cancer [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2019, 20(11): 82-92.

[31] Bahhnassy A, Mohanad M, Shaarawy S, *et al*. Transforming growth factor-beta, insulin-like growth factor Ⅰ/insulin-like growth factor Ⅰ receptor and vascular endothelial growth factor-A: prognostic and predictive markers in triple-negative and non-triple-negative breast cancer [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12 (1): 851-864.

[32] Korashy HM, Maayah ZH, Al Anazi FE, *et al*. Sunitinib inhibits breast cancer cell proliferation by inducing apoptosis, cell-cycle arrest and DNA repair while inhibiting NF-κB signaling pathways [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(9): 4899-4909.

[33] Yardley DA, Shipley DL, Peacock NW, *et al*. Phase Ⅰ/Ⅱ trial of neoadjuvant sunitinib administered with weekly paclitaxel/carboplatin in patients with locally advanced triple-negative breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 152(3): 557-567.

[34] Zhang D, Sun B, Zhao X, *et al*. Twist1 expression induced by sunitinib accelerates tumor cell vasculogenic mimicry by increasing the population of $CD133^+$ cells in triple-negative breast cancer [J]. *Mol Cancer*, 2014, 13: 207-221.

[35] Zafrakas M, Papasozomenou P, Emmanouilides C. Sorafenib in breast cancer treatment: a systematic review and overview of clinical trials[J]. *World J Clin Oncol*, 2016, 7(4): 331-336.

[36] Baselga J, Zamagni C, Gomez P, *et al*. Lba8 a phase Ⅲ randomized, double-blind, trial comparing sorafenib plus capecitabine *versus* placebo plus capecitabine in the treatment of locally advanced or metastic HER2-negative breat cance (resilience) [J]. *Ann Oncol*, 2014, 81(10): 2496-2502.

[37] Hu X, Zhang J, Xu B, *et al*. Multicenter phase Ⅱ study of apatinib, a novel VEGFR inhibitor in heavily pretreated patients with metastatic triple negative breast cancer [J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(8): 1961-1969.

[38] Kroiss M, Megerle F, Kurlbaum M, *et al*. Objective response and prolonged disease control of advanced adrenocortical carcinoma with cabozantinib [J]. *J Clin Endo Meta*, 2020, 105(5): 1461-1468.

[39] Tolaney SM, Ziehr DR, Guo H, *et al*. Phase Ⅱ and biomarker study of cabozantinib in metastatic ttriple-negative breast cancer patients [J]. *Oncologist*, 2017, 22(1): 25-32.

[40] Miyashita M, Hattori M, Takano T, *et al*. Risks and benefits of bevacizumab combined with chemotherapy for advanced or metastatic breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Breast Cancer*, 2020, 27 (3): 347-354.

[41] Sini V, Cassano A, Corsi D, *et al*. Bevacizumab as first-line treatment in HER2-negative advanced breast cancer: pros and cons [J]. *Tumor J*, 2016, 102(5): 472-480.

[42] Basho RK, Yam C, Gilcrease M, *et al*. Comparative effectiveness of an mTOR-based systemic therapy regimen in advanced, metaplastic and nonmetaplastic triple-negative breast cancer [J]. *Oncologist*, 2018, 23(11): 1300-1309.

[43] Matta E, Kiribayeva A, Khassenov B, *et al*. Insight into DNA substrate specificity of PARP1-catalysed DNA poly(ADP-ribosyl)ation [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 3699-3710.

[44] Bhute VJ, Ma Y, Bao X, *et al*. The poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor veliparib and radiation cause significant cell line dependent metabolic changes in breast cancer cells [J]. *Sci Rep*, 2016, 6 (6): 36061-36072.

[45] O′Neil N, Bailey M, Hieter P, *et al*. Synthetic lethality and cancer [J]. *Nat Rev Genet*, 2017, 18(10): 613-623.

[46] Chabanon RM, Muirhead G, Krastev DB, *et al*. PARP inhibition enhances tumor cell-intrinsic immunity in ERCC1-deficient non-small cell lung cancer [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(3): 1211-1228.

[47] Jelinic P, Levine DA. New insights into PARP inhibitors′ effect on cell cycle and homology-directed DNA damage repair [J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13: 1645-1654.

[48] Jerez Y, Marquez I, Aparicio I. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibition in patients with breast cancer and BRCA 1 and 2 mutations [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2020, 80(2): 131-146.

[49] 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.

[50] Senkuskonefk E, Domchek SM, Im SA, *et al*. Subgroup analysis of olaparib monotherapy *versus* chemotherapy by hormone receptor and BRCA mutation status in patients with HER2-negative metastatic breast cancer and a germline BRCA mutation: OlympiAD[J]. *Eur J Cancer*, 2018, 92(S3): S19-S20.

[51] Hope SR, Olufunmilayo IO, Angela DM. Adaptive randomization of Veliparib-Carboplatin treatment in breast cancer [J]. *New Engl J Med*, 2016, 375(1): 23-34.

[52] Sibylle L, Joyce OS, Michael U, *et al*. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19 (4): 427-578.

[53] Moore KN, Mirza MR, Matulonis UA. The poly (ADP ribose) polymerase inhibitor niraparib: management of toxicities [J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 149(1): 214-220.

[54] Vinayak S, Tolane 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]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(8): 1132-1140.

[55] Zhou JX, Feng LJ, Zhang X. Risk of severe hematologic toxicities in cancer patients treated with PARP inhibitors: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2017, 11: 3009-3017.

[56] Musella A, Bardhi E, Marchetti C, *et al*. Rucaparib: an emerging PARP inhibitor for treatment of recurrent ovarian cancer [J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 66: 7-14.

[57] Cardillo T, Sharkey R, Rossi M, *et al*. Synthetic lethality exploitation by an anti-trop-2-SN-38 antibody-drug conjugate, IMMUv132, plus PARP inhibitors in BRCA1/2-wild-type triple-negative breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2017 23(13): 3405-3415.

[58] Mayer IA, Jovanovic B, Abramson VG, *et al*. A randomized phase Ⅱ neoadjuvant study of cisplatin, paclitaxel with or without everolimus in patients with stage Ⅱ/Ⅲ triple-negative breast cancer (TNBC) [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(15): 4035-4045.

[59] Wang L, Yang C, Xie C, *et al*. Pharmacologic characterization of fluzoparib, a novel poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor undergoing clinical trials [J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(3): 1064-1075.

[60] Han Y, Chen MK, Wang HL, *et al*. Synergism of PARP inhibitor fluzoparib (HS10160) and MET inhibitor HS10241 in breast and ovarian cancer cells [J]. *Am J Cancer Res*, 2019, 9(3): 608-618.

[61] Blakeley JO, Grossman SA, Mikkelsen T, *et al*. Phase Ⅰ study of iniparib concurrent with monthly or continuous temozolomide dosing schedules in patients with newly diagnosed malignant gliomas [J]. *J Neurooncol*, 2015, 125(1): 123-131.

[62] Bang YJ, Xu RH, Chin K, *et al*. Olaparib in combination with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer who have progressed following first-line therapy (GOLD): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (12): 1637-1651.

[63] Kang J, Sergio CM, Sutherland RL, *et al*. Targeting cyclin-dependent kinase 1 (CDK1) but not CDK4/6 or CDK2 is selectively lethal to MYC-dependent human breast cancer cells [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14(1): 14-32.

[64] Wang Y, Zhang T, Kwiatkowski N, *et al*. CDK7-dependent transcriptional addiction in triple-negative breast cancer [J]. *Cell*, 2015, 163(1): 174-186.

[65] Johnson SF, Cruz C, Greifenberg AK, *et al*. CDK12 inhibition reverses *de novo* and acquired PARP inhibitor resistance in BRCA wild-type and mutated models of triple-negative breast cancer [J]. *Cell Rep*, 2016, 17(9): 2367-2381.

[66] Mitri Z, Karakas C, Wei C, *et al*. A phase 1 study with dose expansion of the CDK inhibitor dinaciclib (SCH 727965) in combination with epirubicin in patients with metastatic triple negative breast cancer [J]. *Invest New Drugs*, 2015, 33: 890-894.

[67] Michele A, Clark AS, Tan KS, *et al*. CDK 4/6 inhibitor palbociclib (PD0332991) in Rb^+ advanced breast cancer: phase Ⅱ activity, safety, and predictive biomarker assessment[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21 (5): 995-1001.

[68] Massimo C, Nicholas C, Bondarenko P, *et al*. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-

3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(4): 425-439.

[69] Asghar US, Barr AR, Cutts R, *et al*. Single-cell dynamics determines response to CDK4/6 inhibition in triple-negative breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(18): 5561-5572.

[70] Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, *et al*. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer [J]. *New Engl J Med*, 2016, 375(18): 1738-1748.

[71] Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, *et al*. Sacituzumab govitecan-hziy in refractory metastatic triple-negative breast cancer [J]. *New Eng J Med*, 2019, 380 (8): 741-751.

[72] Sun H, Chen Q, Liu W, *et al*. TROP2 modulates the progression in papillary thyroid carcinoma[J]. *J Cancer*, 2021, 12(22): 6883-6893.

[73] Wahby S, Fashoyin-Aje L, Osgood CL, *et al*. FDA approval summary: accelerated approval of sacituzumab govitecan-hziy for third-line treatment of metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(7): 1850-1854.

[74] Mcguinness JE, Kalinsky K. Antibody-drug conjugates in metastatic triple negative breast cancer: a spotlight on sacituzumab govitecan, ladiratuzumab vedotin, and trastuzumab deruxtecan[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2021, 21(7): 903-913.

Research progress in triple negative breast cancer targeted inhibitors and their clinical research

SUN Guo-yang, ZHANG Qian, YU Peng, TENG Yu-ou

(College of Biological Engineering, Tianjin University of Science and Technology, Tianjin 300457, China)

Abstract: Triple-negative breast cancer (TNBC) is highly malignant, aggressive and deadly. So far, approaches to TNBC are dominated by chemotherapy, so it is urgent to explore more effective targeted therapy options. The hot-spot therapeutic targets of TNBC and their corresponding clinical drugs in recent years include epidermal growth factors/epidermal growth factor receptors and their inhibitors, vascular endothelial growth factor/vascular endothelial growth factor receptors and their Inhibitors, poly(ADP-ribose) polymerases and their inhibitors and cyclin-dependent kinases and their inhibitors. The breakthroughs in targeted therapy in the field of TNBC are manifested in the development of TNBC targeted inhibitors. The combined medication in the field of TNBC is expected to provide references for TNBC treatment and research of new targeted drugs.

Key words: triple-negative breast cancer; epidermal growth factors; poly(ADP-ribose) polymerases; cyclin-dependent kinases; inhibitor; targeted therapy

Foundation item: Science and Techrology Plan of Tianjin Science and Techrology Commission (20YDTPJC00950)

Corresponding author: TENG Yu-ou, E-mail: tyo201485@tust.edu.cn

（收稿日期：2022-03-24 接受日期：2022-06-09）

（本文编辑：齐春会）