

# 三阴性乳腺癌含铂方案临床应用 专家共识(2021 版)

中国妇幼保健协会乳腺保健专业专家委员会  
中国医师协会精准治疗委员会乳腺癌专业委员会

**摘要:**三阴性乳腺癌(TNBC)是雌激素受体、孕激素受体和人表皮生长因子受体 2 均为阴性的乳腺癌。这类乳腺癌占所有乳腺癌病理类型的 10.0%~20.8%,具有特殊的生物学行为,预后较其他类型差。目前,化疗仍是这类乳腺癌最重要的治疗方式,含铂方案是近年来针对 TNBC 患者研究最多且疗效较为显著的方案之一。为了指导临床上更好地应用铂类药物治疗 TNBC,中国妇幼保健协会乳腺保健专业专家委员会和中国医师协会精准治疗委员会乳腺癌专业委员会参考国内外相关指南,以及近 10 年来发表的重要参考文献,结合我国部分肿瘤中心的数据和临床经验,在专家组讨论的基础上,形成本共识,以指导临床医师合理用药,进一步规范诊疗行为。

**关键词:**三阴性乳腺癌;铂类药物;临床应用;专家共识

**中图分类号:**R737.9 **文献标识码:**B **文章编号:**1673-5269(2021)12-0885-06

三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)是雌激素受体、孕激素受体和人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2)均为阴性的乳腺癌,针对激素受体的内分泌治疗和阻断 HER2 的靶向治疗均无效。因此,临床病程呈侵袭性,内脏转移和脑转移概率高,预后较其他类型乳腺癌差。目前,这类特殊类型的乳腺癌仍然缺乏有效的分类治疗方式。早期 TNBC 的辅助和新辅助治疗仍采取以紫杉类和蒽环类为基础的化疗方案<sup>[1]</sup>。尽管 TNBC 对以紫杉类和蒽环类为基础的化疗方案的敏感性要高于其他亚型乳腺癌,但随着治疗时间的延长,相当部分的患者会产生耐药。含铂方案是近年来针对 TNBC 患者研究最多且疗效较为显著的方案之一。专家组针对含铂方案在 TNBC 新辅助治疗、辅助治疗及晚期解救治疗中的临床应用进行讨论,形成本共识。

## 1 铂类药物的作用机制

TNBC 的发生与乳腺癌易感基因 (breast cancer susceptibility gene, BRCA)1 及 BRCA2 的胚系突变状态密切相关<sup>[2]</sup>。BRCA1 突变在发病年龄轻或具有乳腺癌家族史的 TNBC 患者中概率更高,分别为 20%

和 34%<sup>[2]</sup>。细胞内的 DNA 损伤修复通路依据 DNA 单链损伤或双链损伤可分为两大类。单链损伤修复主要包括核苷剪切修复、碱基剪切修复和错配修复;双链损伤修复主要包括同源重组和非同源末端连接。BRCA1/2 作为肿瘤抑制因子,通过同源重组修复(homologous recombination repair, HRR)途径,参与 DNA 双链损伤修复通路,BRCA1/2 突变导致同源重组修复缺陷(homologous recombination deficiency, HRD)。铂类作为 DNA 交联剂,进入肿瘤细胞后与 DNA 交叉联结,干扰肿瘤细胞 DNA 复制,导致肿瘤细胞 DNA 双链断裂。正常的 BRCA1 基因可通过 DNA 损伤修复机制修复化疗药物损伤后的 DNA,导致化疗药物耐药,而 BRCA1 基因突变后 DNA 损伤修复障碍,使 TNBC 细胞对铂类药物敏感。因此,含铂方案在 BRCA1 突变乳腺癌患者治疗中的作用受到学者广泛关注。研究发现,BRCA1 突变 TNBC 患者接受含铂新辅助化疗的病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)率显著高于非 TNBC 患者<sup>[3-4]</sup>。而 TNBC 中 BRCA 突变比例较其他类型乳腺癌更高,存在更高比例的 DNA 损伤修复缺陷和基因组不稳定性,这也可能是 TNBC 对铂类等 DNA 损伤药物更敏感的原因。

## 2 铂类在 TNBC 新辅助治疗中的应用

随着研究的不断深入,新辅助化疗在乳腺癌治疗中的价值已逐渐获得认同。通过术前新辅助化疗可减少微转移灶、缩小肿瘤,降低分期,从而增加保乳治疗的机会,提高保乳率。一项关于 CALGB 40603 研究手术相关数据的分析结果显示,含铂的新辅助化疗可提高 TNBC 患者的保乳率<sup>[5]</sup>。此外,若能达到 pCR, TNBC 患者则可获得

DOI:10.16073/j.cnki.cjcp.2021.12.01

执笔人:管晓翔,男,江苏如皋人,博士,主任医师,教授,博士生导师,主要从事乳腺癌的内科治疗与临床研究工作。

E-mail: xguan@njmu.edu.cn

执笔人:谢晖,女,江苏南京人,博士,主任医师,副教授,主要从事乳腺癌外科治疗工作。

E-mail: hxie@njmu.edu.cn

通信作者:王水,男,江苏常州人,博士,主任医师,教授,博士生导师,主要从事乳腺癌外科治疗及基础研究工作。

E-mail: ws0801@hotmail.com

与非 TNBC 患者相似的生存期( $P=0.23$ )<sup>[6]</sup>。由此可见新辅助化疗对 TNBC 患者的重要性。

TNBC 患者比非 TNBC 患者对新辅助化疗的敏感性更高<sup>[6]</sup>,含铂新辅助化疗方案在 TNBC 患者中的疗效更为显著。包括 GeparSixto、CALGB 40603、BrighTNess 等在内的多项单臂或随机对照临床研究证实了含铂化疗方案在 TNBC 中的有效性<sup>[7-14]</sup>;在 TNBC 新辅助治疗中,联用铂类可显著提高患者 pCR 率,且 TNBC 患者较非 TNBC 患者 pCR 率显著增加。一项纳入了 2 109 例 TNBC 患者的系统性回顾分析表明,含铂新辅助化疗方案可显著提高患者的 pCR 率( $OR=1.96,95\%CI:1.46\sim 2.62,P<0.001$ )<sup>[15]</sup>。但 INFORM 研究显示,单纯顺铂新辅助化疗的 pCR 率低于多柔比星联合环磷酰胺( $23\% vs 29\%$ )<sup>[16]</sup>。另外,有研究表明,在铂类加紫杉类的基础上,添加 PARP 抑制剂并没有进一步提高患者的新辅助 pCR 率<sup>[12]</sup>。此外,新辅助 pCR 率的提高是否带来患者长期预后的改善目前并不清楚。GeparSixto

研究结果显示,在蒽环、紫杉醇、贝伐珠单抗三药联合的方案中加用卡铂,其无病生存期(disease free survival, DFS)显著提高( $HR=0.56,95\%CI:0.34\sim 0.93,P=0.022$ )<sup>[17-18]</sup>,总生存期(overall survival, OS)也有提高,但差异无统计学意义( $HR=0.60,95\%CI:0.32\sim 1.12,P=0.106$ )。UMIN000003355 研究的随访数据也显示,在新辅助化疗中增加卡铂显著改善 TNBC 亚组患者的 DFS( $HR=0.22,95\%CI:0.06\sim 0.82,P=0.015$ )和 OS( $HR=0.12,95\%CI:0.01\sim 0.96,P=0.046$ )<sup>[19]</sup>。而 CALGB 40603 研究的长期随访数据结果也提示,联用卡铂并未带来无事件生存期(event free survival, EFS)和 OS 获益<sup>[20-21]</sup>。因此,铂类对新辅助治疗后患者的生存获益还值得进一步探究。见表 1。

综上所述,含铂类方案在 TNBC 新辅助治疗中效果显著,相对于其他方案,其 pCR 率更高,大部分不良反应可耐受,可作为年轻尤其是 BRCA 基因突变 TNBC 患者新辅助治疗的选择方案之一。

表 1 三阴性乳腺癌新辅助治疗中对比含铂化疗方案与非含铂化疗方案的相关临床研究

研究	组别	n	pCR 率(%)	P 值	OR(95%CI)
UMIN000003355 <sup>[7]</sup>	P+Cb→CEF	37	61.2	0.003	4.60(1.72~12.27)
	P→CEF	38	26.3		
GeparSixto GBG66 <sup>[9]</sup>	P+Dox+Bev+Cb	158	53.2	0.005	1.78(1.14~2.78)
	P+Dox+Bev	157	36.9		
CALGB 40603 Alliance <sup>[11]</sup>	P+Cb±Bev→ddAC	221	53.8	0.002 9	1.68(1.15~2.45)
	P±Bev→ddAC	212	41.0		
BrighTNess <sup>[12]</sup>	P+Cb→AC	160	57.5	<0.001	3.01(1.90~4.77)
	P→AC	158	31.0		
WSG-ADAPT <sup>[13]</sup>	Nab-P+Cb	146	45.9	0.002	2.11(1.34~3.36)
	Nab-P+Gem	178	28.7		
NeoCART <sup>[14]</sup>	DCb	44	61.4	0.033	2.52(2.4~43.1)
	EC-D	44	38.6		
INFORM/TBCRC031 <sup>[16]</sup>	CDDP	44	23	0.52	0.79(0.38~1.64)
	AC	38	29		
GEICAM/2006-03 <sup>[22]</sup>	EC-DCb	47	29.8	0.606	0.97(0.40~2.35)
	EC-D	46	34.8		
Martinez 等 <sup>[23]</sup>	Cis+P→Cis+Dox	30	58.6	0.344	2.38(0.85~6.64)
	P→FAC	31	39.2		
NCT01276769 <sup>[24]</sup>	PCb	44	38.6	0.014	3.88(1.35, 11.15)
	EP	43	14.0		
GeparOcto GBG84 <sup>[25]</sup>	PDoxCb	203	51.7	0.518	1.14(0.77~1.68)
	iddEPC	200	48.5		
ChiCTR-TRC-14005019 <sup>[26]</sup>	DEL	62	38.7	0.001	4.34(1.76~10.68)
	DE	63	12.7		

注:P.紫杉醇;Cb.卡铂;C.环磷酰胺;E.表柔比星;F.氟尿嘧啶;Dox.多柔比星;Bev.贝伐单抗;ddAC.剂量密集型多柔比星加环磷酰胺;Nab-P.纳米白蛋白结合型紫杉醇;Gem.吉西他滨;D.多西他赛;Cis/CDDP.顺铂;idd.剂量密集型;L.洛铂;pCR.病理完全缓解。

### 3 铂类在 TNBC 辅助治疗中的应用

相比于铂类在 TNBC 新辅助治疗中的广泛研究,其在辅助治疗中的作用研究较少。2008 年 Sirohi 等<sup>[4]</sup>分析了铂类为基础的化疗在 TNBC 中的作用,其中包含了接受新辅助、辅助、晚期等不同治疗方案的患者。研究表明,接受铂类为基础的新辅助或辅助治疗的 TNBC 患者 5 年 OS 率( $P=0.1$ )和 5 年 DFS 率( $P=0.5$ )与非

TNBC 患者差异并无统计学意义,然而研究并未给出辅助治疗部分的单独数据。一项来自瑞士的单中心回顾性研究探究了卡铂辅助化疗在早期 TNBC 患者中的作用,结果显示标准化疗方案联合卡铂并不能带来临床获益,2 组的无局部复发生存期(16.0 个月 vs 15.0 个月, $P=0.655$ )、无远处复发生存期(25.0 个月 vs 29.5 个月, $P=0.606$ )和 OS(91.0 个月 vs 98.0 个月, $P=0.208$ )差异均无统计学意义<sup>[27]</sup>。2020 年公布的 III 期

PATTERN 研究比较了紫杉醇联合卡铂对比传统 CEF-T 方案术后辅助化疗的疗效差异<sup>[28]</sup>。该研究最终入组了 647 例可切除 TNBC 患者, 325 例接受 PCb 方案化疗, 322 例接受 CEF-T 方案化疗。结果显示, 含铂方案组 5 年 DFS 明显更长(86.5% vs 80.3%, HR=0.65, 95%CI: 0.44~0.96, P=0.03), 无远处转移生存期(distant disease free survival, DDFS)和无复发生存期(relapse free survival, RFS)均更优; 但 2 组 5 年 OS 率分别为 93.4% 和 89.8%, 差异无统计学意义(HR=0.71, 95%CI: 0.42~1.22, P=0.22)。另一项探讨含铂化疗方案对 EC-T 方案辅助治疗 TNBC 患者的 II 期随机非劣效性研究显示, 紫杉联合卡铂辅助化疗 TNBC 非劣效于 EC-T 方案, 2 组 5 年 DFS 率分别为 84.4% 和 85.8% (P=0.712, 非劣效性 P=0.034), 5 年 OS 率分别为 93.5% 和 94.4%<sup>[29]</sup>。

由于研究较少, 且缺乏大样本、前瞻性、多中心研究数据, 铂类在 TNBC 患者辅助治疗中的作用仍不明确。即使对部分存在已知 BRCA 突变的 TNBC 患者, 大部分专家认为不推荐铂类药物用于这类患者的辅助治疗。

#### 4 铂类在 TNBC 晚期治疗中的应用

多项研究探究了含铂方案在晚期 TNBC 患者治疗中的作用。一项对比多西他赛联合顺铂(TP)和多西他赛联合卡培他滨(TX)一线治疗晚期 TNBC 患者疗效的 II 期临床研究结果显示, TP 组总有效率(overall response rate, ORR)显著高于 TX 组(63.0% vs 15.4%, P=0.001), TP 组无进展生存期(progres-

sion-free survival, PFS)是 TX 组的 2 倍以上(10.9 个月 vs 4.8 个月, P<0.001), 中位 OS 也显著提高(32.8 个月 vs 21.5 个月, P=0.027)<sup>[30]</sup>。CBCSG006 研究比较了转移性 TNBC 含铂联合方案(顺铂联合吉西他滨, GP)和含紫杉联合方案(紫杉醇联合吉西他滨, GT)的治疗疗效, 结果显示 GP 组中位 PFS 显著优于 GT 组(7.73 个月 vs 6.07 个月, P=0.005)<sup>[31-32]</sup>。此外, TBCRC001 研究结果显示, 西妥昔单抗联合卡铂组临床获益率显著优于西妥昔单抗单药组<sup>[33]</sup>。一项纳入了 1 571 例 TNBC 患者的系统性回顾分析表明, 含铂化疗方案可显著提高晚期 TNBC 患者的 PFS (HR=0.628, 95%CI: 0.501~0.786, P<0.001)和 OS (HR=0.620, 95%CI: 0.513~0.749, P<0.001)<sup>[34]</sup>。另外, 一项对 379 例晚期 TNBC 患者的回顾性研究还发现, 相比于其他铂类药物, 顺铂显示出更好的疗效(PFS: 8.0 个月 vs 4.3 个月, P=0.03)<sup>[35]</sup>。一项对 495 例中国 TNBC 患者多中心大样本真实世界回顾性研究表明, 在一线化疗中, 铂类与非铂类相比 ORR 较高(53.0% vs 32.1%, P<0.001), PFS 较长(8.4 个月 vs 6.0 个月, P=0.022), OS 相似(19.2 个月 vs 16.8 个月, P=0.439); 而对于二或三线化疗, 铂类与非铂类化疗的 ORR、PFS 和 OS 相似<sup>[36]</sup>。因此, 对于恶性程度较高、负荷较大、进展较为迅速的晚期 TNBC 患者, 推荐一线使用含铂化疗方案。见表 2。

综上所述, 含铂类方案在晚期 TNBC 治疗中具有较好的疗效, 是晚期 TNBC 一线及多线治疗可选方案之一, 但治疗方案的选择需综合考虑患者药物毒副作用、治疗线数、体质状况等多种因素。

表 2 对比含铂化疗方案与非含铂化疗方案治疗晚期三阴性乳腺癌的相关临床研究

研究	类别	组别	n	PFS 率(%)	P 值	OS 率(%)	P 值
Fan 等 <sup>[30]</sup>	II 期	Docetaxel+ Cisplatin	26	10.9	<0.001	32.8	0.027
		Docetaxel+ Capecitabine	27	4.8		21.5	
CBCSG006 <sup>[31-32]</sup>	III 期	Gemcitabine+ Cisplatin	118	7.73	0.005	19.37	0.991
		Gemcitabine+ Paclitaxel	118	6.07		18.07	
TBCRC 001 <sup>[33]</sup>	II 期	Cetuximab+ Cb	31	2.6		10.4	
		Cetuximab	71	2.1		7.5	
Zhang 等 <sup>[35]</sup>	回顾性	PBCT	37	7.8	<0.001	19.6	0.82
		non-PBCT	38	4.9		19.2	
TNT <sup>[37]</sup>	III 期	Carboplatin	188	3.1	0.40	12.8	0.96
		Docetaxel	188	4.4		12.0	
Villarreal-Garza 等 <sup>[38]</sup>	回顾性	PBCT	58			14.5	0.043
		non-PBCT	95			10.0	

注: Docetaxel, 多西他赛; Cisplatin, 顺铂; Capecitabine, 卡培他滨; Gemcitabine, 吉西他滨; Paclitaxel, 紫杉醇; Cetuximab, 西妥昔单抗; Cb, 卡铂; PBCT, 含铂方案化疗; PFS, 无进展生存; OS, 总生存。

#### 5 铂类药物疗效预测因子

尽管含铂方案治疗在 TNBC 新辅助和晚期治疗中显示良好的疗效, 但随着治疗的进行, 其化疗耐药的

发生, 以及治疗过程中增加的不良反应事件发生率和经济成本都是临床研究者所需考虑的问题。因此, 探究相关分子标志物以进一步筛选最可能从该治疗中获益的人群具有重要意义<sup>[39]</sup>。

*BRCA1/2* 基因突变被认为是含铂方案治疗的一个有效预测因子<sup>[3-4,40]</sup>。然而,一项来自 GeparSixto 研究的二次分析结果显示,对于没有 *BRCA1/2* 基因突变的患者,新辅助化疗方案中加入卡铂可显著提高 pCR 率(55% vs 36.4%)及 DFS;但是对于携带 *BRCA1/2* 基因突变的 TNBC 患者,卡铂的加入并没有带来显著临床获益(65.4% vs 66.7%)<sup>[17]</sup>。另外,2 项系统性回顾分析结果也均显示,*BRCA* 突变患者 pCR 率和 EFS、OS 并未优于 *BRCA* 野生型患者<sup>[15,41]</sup>。此外,TBCRC009 研究显示,尽管 *BRCA1/2* 突变型患者的 ORR 显著高于野生型患者(54.5% vs 19.7%, $P=0.02$ ),但两类人群的 PFS(3.3 个月 vs 2.8 个月, $P=0.92$ )和 OS(13.7 个月 vs 10.9 个月, $P=0.58$ ) 差异均无统计学意义<sup>[42]</sup>;TNT 研究中 *BRCA* 突变亚组结果显示,卡铂组 ORR 优于多西他赛组(68.0% vs 33.3%, $P=0.03$ ),2 组 PFS 差异亦存在统计学意义(6.8 个月 vs 4.4 个月, $P=0.002$ ),而在 OS 仅得到阴性结果<sup>[37]</sup>。PATTERN 研究 *BRCA1/2* 突变亚组也显示含铂方案组 DFS( $HR=0.44$ ;95% *CI*: 0.15~0.31, $P=0.14$ )和 OS( $HR=0.68$ ;95% *CI*: 0.43~1.08, $P=0.10$ )均有获益趋势,但均差异无统计学意义<sup>[28]</sup>。同样,在 CBCSG006 研究 *BRCA1/2* 突变 TNBC 的亚组患者中,顺铂组 ORR(83.3% vs 37.5%, $P=0.086$ )和 PFS(8.90 个月 vs 3.20 个月, $P=0.459$ )均有获益,但差异无统计学意义<sup>[32]</sup>。据此,*BRCA* 突变可作为 TNBC 新辅助化疗中铂类药物优效性的预测因子,而在晚期 TNBC 和术后辅助化疗中 *BRCA* 突变能否作为铂类药物疗效预测因子仍不明确。

目前,针对其他潜在的铂类药物疗效预测因子的相关研究并未取得一致的结论。TBCRC009 研究中对相关生物标志物的疗效预测分析数据显示,*p63/p73* 表达、*PIK3CA* 或 *p53* 突变状态、基因表达(*PAM50*)、HRD 检测均不能预测疗效<sup>[42]</sup>。TNT 研究中,*BRCA* 表型乳腺癌(包括 *BRCA1* 甲基化,*BRCA1* mRNA 低表达,HRD 及基底样型乳腺癌)亚组分析受样本量较小的限制,均未能得到理想的阳性结果<sup>[37]</sup>。GeparSixto 研究显示,HRD 可作为预测新辅助化疗 pCR 的独立因子( $OR=2.60$ ,95% *CI*:1.26~5.37, $P=0.008$ )<sup>[9]</sup>;此外,添加卡铂可使 HRD 患者的 pCR 率从 33.9% 提高到 63.5% ( $P=0.001$ ),而非 HRD 患者的 pCR 率仅从 20.0% 提高到 29.6% ( $P=0.540$ )<sup>[18]</sup>。同样,PrECOG 0105 研究显示,新辅助治疗后达到 pCR 的 TNBC 患者的 HRD 评分比未达到 pCR 的患者更高( $P=0.02$ ),表明 HRD 评分能够很好地预测铂类药物针对 TNBC 患者新辅助治疗的疗效<sup>[40,43]</sup>。与之相反,基于 HRD 评分来探讨铂类药物(顺铂)对比 TNBC 化疗常用的紫杉类药物(紫杉醇)的 TBCRC030 研究,结果显示 HRD 评分与患者的 pCR 率并不存在相关关系<sup>[44]</sup>。

PATTERN 研究检测了 12 个 HRR 相关基因突变情况,发现 HRR 突变患者具有更长的 DFS<sup>[28]</sup>。CBCSG006 研究也显示,HRD 患者使用顺铂相较于紫杉醇具有更高的 ORR(71.9% vs 38.7%, $P=0.008$ )和更长的 PFS(10.37 个月 vs 4.30 个月, $P=0.011$ )<sup>[32]</sup>。另外,还有不少小样本临床研究表明,肿瘤浸润淋巴细胞、*BRCA1* 启动子区甲基化、*p53* 突变、周期蛋白依赖性激酶 2 表达、*E2F3* 活化等均能作为铂类药物有效的疗效预测因子<sup>[45-48]</sup>。因此,针对铂类药物疗效预测因子的探索,仍需要更多大样本、多中心的临床研究。

综上,目前仍亟需确定可能受益于铂类治疗的 TNBC 亚组人群及其有效的治疗反应预测指标。因此,探索多组学层面的分子分型,筛选受益于铂类治疗的 TNBC 亚组人群及其有效的治疗反应预测指标是当前研究的重点。

#### 专家组成员名单(汉语拼音为序)

- |       |                         |
|-------|-------------------------|
| 卞卫和   | 南京中医药大学附属医院(江苏省中医院)     |
| 曹旭晨   | 天津医科大学肿瘤医院(天津市肿瘤医院)     |
| 邓甬川   | 浙江大学医学院附属第二医院           |
| 耿翠芝   | 河北医科大学第四医院(河北省肿瘤医院)     |
| 顾军    | 东部战区总医院                 |
| 管晓翔   | 南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)   |
| 蒋国勤   | 苏州大学附属第二医院              |
| 蒋宏传   | 首都医科大学附属北京朝阳医院          |
| 王  颀  | 广州医科大学附属广东省妇儿医院         |
| 王  水* | 南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)   |
| 王先明   | 深圳大学附属华南医院              |
| 吴克瑾   | 复旦大学附属妇产科医院(上海红房子妇产科医院) |
| 谢  晖  | 南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)   |
| 许  晶  | 海军军医大学第一附属医院(上海长海医院)    |
| 宣立学   | 中国医学科学院肿瘤医院             |
| 杨  芳  | 南京市鼓楼医院                 |
| 杨红健   | 中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)  |
| 张春辉   | 南通大学附属医院                |
| 张宏伟   | 复旦大学附属中山医院              |
| 张文文   | 南京市第一医院                 |
| 张亚男   | 东南大学附属中大医院              |
| 张  毅  | 陆军军医大学西南医院              |
| 周文斌   | 南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)   |
| 朱程君   | 南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)   |
| 朱传东   | 南京中医药大学附属南京医院           |
| 邹  强  | 复旦大学附属华山医院              |
| 左文述   | 山东大学附属山东省肿瘤医院(山东省肿瘤医院)  |

\* 为通信作者

#### 执笔人

- |      |                       |
|------|-----------------------|
| 管晓翔  | 南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院) |
| 谢  晖 | 南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院) |

利益冲突:本专家共识不存在与工作职务冲突的任何人经济或非经济利益冲突,以及任何直接或间接的义务和职责

## 参考文献

- [1] Joerger M, Thurlimann B. Chemotherapy regimens in early breast cancer: major controversies and future outlook[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2013, 13(2):165-178.
- [2] Couch FJ, Hart SN, Sharma P, et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(4):304-311.
- [3] Byrski T, Huzarski T, Dent R, et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in *BRCA1*-positive breast cancer patients[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 115(2):359-363.
- [4] Sirohi B, Arnedos M, Popat S, et al. Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(11):1847-1852.
- [5] Golshan M, Cirrincione CT, Sikov WM, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy in stage II-III triple negative breast cancer on eligibility for breast-conserving surgery and breast conservation rates: surgical results from CALGB 40603 (Alliance) [J]. *Ann Surg*, 2015, 262(3):434-439.
- [6] Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(8):1275-1281.
- [7] Ando M, Yamauchi H, Aogi K, et al. Randomized phase II study of weekly paclitaxel with and without carboplatin followed by cyclophosphamide/epirubicin/5-fluorouracil as neoadjuvant chemotherapy for stage II/III A breast cancer without HER2 overexpression[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 145(2):401-409.
- [8] Chang HR, Glaspy J, Allison MA, et al. Differential response of triple-negative breast cancer to a docetaxel and carboplatin-based neoadjuvant treatment[J]. *Cancer*, 2010, 116(18):4227-4237.
- [9] von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7):747-756.
- [10] Rugo HS, Olopade OI, DeMichele A, et al. Adaptive randomization of Veliparib-Carboplatin treatment in breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(1):23-34.
- [11] Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance) [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(1):13-21.
- [12] Loibl S, OShaughnessy J, Untch M, 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):497-509.
- [13] Gluz O, Nitz U, Liedtke C, et al. Comparison of neoadjuvant nab-paclitaxel+carboplatin vs nab-paclitaxel+gemcitabine in triple-negative breast cancer: randomized WSG-ADAPT-TN trial results [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2018, 110(6):628-637.
- [14] Zhang L, Wu Z, Lin Y, et al. Neoadjuvant docetaxel + carboplatin versus epirubicin+cyclophosphamide followed by docetaxel in triple-negative, early-stage breast cancer (NeoCART): Results from a multicenter, randomized controlled, open-label, phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15 Suppl):586.
- [15] Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(7):1497-1508.
- [16] Tung N, Arun B, Hacker MR, et al. TBCRC 031: Randomized phase II study of neoadjuvant cisplatin versus doxorubicin-cyclophosphamide in germline *BRCA* carriers with HER2-negative breast cancer (the INFORM trial) [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(14):1539-1548.
- [17] Hahnen E, Lederer B, Hauke J, et al. Germline mutation status, pathological complete response, and disease-free survival in triple-negative breast cancer: Secondary analysis of the GeparSixto randomized clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(10):1378-1385.
- [18] Loibl S, Weber KE, Timms KM, et al. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response-final results from GeparSixto [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(12):2341-2347.
- [19] Iwase M, Ando M, Aogi K, et al. Long-term survival analysis of addition of carboplatin to neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 180(3):687-694.
- [20] Sikov W, Berry D, Perou C, et al. Abstract S2-05: Event-free and overall survival following neoadjuvant weekly paclitaxel and dose-dense AC +/- carboplatin and/or bevacizumab in triple-negative breast cancer: Outcomes from CALGB 40603 (Alliance) [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(4 Suppl):S2-05-S02-05.
- [21] Sikov WM, Polley MY, Twohy E, et al. CALGB (Alliance) 40603: Long-term outcomes (LTOs) after neoadjuvant chemotherapy (NACT) +/- carboplatin (Cb) and bevacizumab (Bev) in triple-negative breast cancer (TNBC) [J]. 2019, 37(15 Suppl):591.
- [22] Alba E, Chacon JI, Lluch A, et al. A randomized phase II trial of platinum salts in basal-like breast cancer patients in the neoadjuvant setting. Results from the GEICAM/2006-03, multicenter study [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 136(2):487-493.
- [23] Martinez MCA, Arce-Salinas C, Alvarado-Miranda A, et al. Randomized phase II trial to evaluate the safety and efficacy of neoadjuvant cisplatin in combination with taxanes-anthracyclines vs taxanes-anthracyclines alone in locally advanced triple negative breast cancer [J/OL]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(15 Suppl):e12024-e12024. [https://www.researchgate.net/publication/332534521\\_Randomized\\_phase\\_II\\_trial\\_to\\_evaluate\\_the\\_safety\\_and\\_efficacy\\_of\\_neoadjuvant\\_cisplatin\\_in\\_combination\\_with\\_taxanes-anthracyclines\\_vs\\_taxanes-anthracyclines\\_alone\\_in\\_locally\\_advanced\\_triple\\_negative\\_br](https://www.researchgate.net/publication/332534521_Randomized_phase_II_trial_to_evaluate_the_safety_and_efficacy_of_neoadjuvant_cisplatin_in_combination_with_taxanes-anthracyclines_vs_taxanes-anthracyclines_alone_in_locally_advanced_triple_negative_br). DOI:10.1200/jco.2015.33.15\_suppl.e12024.
- [24] Zhang P, Yin Y, Mo H, et al. Better pathologic complete response and relapse-free survival after carboplatin plus paclitaxel compared with epirubicin plus paclitaxel as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced triple-negative breast cancer: a random-

- ized phase 2 trial[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(37):60647-60656.
- [25] Schneeweiss A, Mobus V, Tesch H, et al. Intense dose-dense epirubicin, paclitaxel, cyclophosphamide versus weekly paclitaxel, liposomal doxorubicin (plus carboplatin in triple-negative breast cancer) for neoadjuvant treatment of high-risk early breast cancer (GeparOcto-GBG 84): A randomised phase III trial[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 106:181-192.
- [26] Wu X, Tang P, Li S, et al. A randomized and open-label phase II trial reports the efficacy of neoadjuvant lobaplatin in breast cancer[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):832.
- [27] Vetter M, Fokas S, Biskup E, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy with carboplatin for early triple negative breast cancer: a single center experience[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(43):75617-75626.
- [28] Yu KD, Ye FG, He M, et al. Effect of adjuvant paclitaxel and carboplatin on survival in women with triple-negative breast cancer: a phase 3 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(9):1390-1396.
- [29] Du F, Wang W, Wang Y, et al. Carboplatin plus taxanes are non-inferior to epirubicin plus cyclophosphamide followed by taxanes as adjuvant chemotherapy for early triple-negative breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 182(1):67-77.
- [30] Fan Y, Xu BH, Yuan P, et al. Docetaxel-cisplatin might be superior to docetaxel-capecitabine in the first-line treatment of metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(5):1219-1225.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] Carey LA, Rugo HS, Marcom PK, et al. TBCRC 001: randomized phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in stage IV triple-negative breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(21):2615-2623.
- [34] Kaya V, Yildirim M, Yazici G, et al. Effectiveness of platinum-based treatment for triple negative metastatic breast cancer: a meta-analysis[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2018, 19(5):1169-1173.
- [35] Zhang J, Fan M, Xie J, et al. Chemotherapy of metastatic triple negative breast cancer: Experience of using platinum-based chemotherapy[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(40):43135-43143.
- [36] Chen Y, Guan Y, Wang J, et al. Platinum-based chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer: A multicenter real-world study in China[J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(12):3490-3499.
- [37] Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, et al. Carboplatin in *BRCA1/2*-mutated and triple-negative breast cancer *BRCAness* subgroups: the TNT trial[J]. *Nat Med*, 2018, 24(5):628-637.
- [38] Villarreal-Garza C, Khalaf D, Bouganim N, et al. Platinum-based chemotherapy in triple-negative advanced breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 146(3):567-572.
- [39] Jin J, Zhang W, Ji W, et al. Predictive biomarkers for triple negative breast cancer treated with platinum-based chemotherapy[J]. *Cancer Biol Ther*, 2017, 18(6):369-378.
- [40] Telli ML, Jensen KC, Vinayak S, et al. Phase II study of Gemcitabine, Carboplatin, and Iniparib as neoadjuvant therapy for triple-negative and *BRCA1/2* mutation-associated breast cancer with assessment of a tumor-based measure of genomic instability: PrECOG 0105[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(17):1895-1901.
- [41] Caramelo O, Silva C, Caramelo F, et al. The effect of neoadjuvant platinum-based chemotherapy in *BRCA* mutated triple negative breast cancers -systematic review and meta-analysis[J]. *Hered Cancer Clin Pract*, 2019, 17:11.
- [42] Isakoff SJ, Mayer EL, He L, et al. TBCRC009: a multicenter phase II clinical trial of platinum monotherapy with biomarker assessment in metastatic triple-negative breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(17):1902-1909.
- [43] Telli ML, Timms KM, Reid J, et al. Homologous recombination deficiency (HRD) score predicts response to platinum-containing neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(15):3764-3773.
- [44] Mayer EL, Abramson V, Jankowitz R, et al. TBCRC 030: a phase II study of preoperative cisplatin versus paclitaxel in triple-negative breast cancer: evaluating the homologous recombination deficiency (HRD) biomarker[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(11):1518-1525.
- [45] Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(7):1145-1153.
- [46] Kaklamani VG, Jeruss JS, Hughes E, et al. Phase II neoadjuvant clinical trial of carboplatin and eribulin in women with triple negative early-stage breast cancer (NCT01372579)[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 151(3):629-638.
- [47] Denkert C, von Minckwitz G, 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.
- [48] de Boo L, Cimino-Mathews A, Lubeck Y, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes (TILs) and *BRCA*-like status in stage III breast cancer patients randomised to adjuvant intensified platinum-based chemotherapy versus conventional chemotherapy[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 127:240-250.

收稿日期:2021-06-21 修回日期:2021-06-22 本文编辑:边莉

#### 【本文文献著录格式】

中国妇幼保健协会乳腺保健专业专家委员会,中国医师协会精准治疗委员会乳腺癌专业委员会. 三阴性乳腺癌含铂方案临床应用专家共识(2021版)[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2021, 28(12):885-890.

DOI:10.16073/j.cnki.cjcp.2021.12.01