

引用格式:唐 琴,吴卓泽. 抗雄激素治疗在三阴性乳腺癌中的临床意义[J]. 巴楚医学, 2026, 9(1):115-121. DOI: 10. 3969/j. issn. 2096-6113. 2026. 01. 016

Cite as: Tang Qin, Wu Zhuoze. Clinical Significance of Anti-Androgen Therapy in Triple Negative Breast Cancer[J]. Bachu Medical Journal, 2026, 9(1): 115-121. DOI: 10. 3969/j. issn. 2096-6113. 2026. 01. 016

抗雄激素治疗在三阴性乳腺癌中的临床意义

唐 琴 吴卓泽

(川北医学院 基础医学研究中心, 四川 南充 637000)

摘要: 三阴性乳腺癌(TNBC)是乳腺癌中一种极易复发和转移的侵袭性亚型,由于缺乏特异性治疗靶点,目前治疗仍以化疗为主,与其它类型乳腺癌相比,治疗效果差,预后不佳,5年生存率低。约10%~35%的三阴性乳腺癌表达雄激素受体,目前雄激素受体(AR)是治疗前列腺癌的重要靶点,这表明其或许也可作为三阴性乳腺癌的潜在治疗靶点。本文旨在阐明 TNBC 中 AR 表达情况,以及探讨 AR 拮抗剂单药或与其它药物联用治疗 TNBC 的疗效,为发掘针对 TNBC 新的治疗方案提供理论依据,以进一步改善 TNBC 患者的生存预后。

关键词: 三阴性乳腺癌; 雄激素受体; 雄激素受体拮抗剂

中图分类号: R737.9

文献标志码:A

文章编号:2096-6113(2026)01-0115-07

Clinical Significance of Anti-Androgen Therapy in Triple Negative Breast Cancer

Tang Qin Wu Zhuoze

(Institute of Basic Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China)

Abstract Triple negative breast cancer (TNBC) is an aggressive subtype characterized by a high frequency of recurrence and metastasis. Due to the absence of effective therapeutic targets, patients with TNBC continue to rely primarily on chemotherapy for treatment. Compared to other subtypes, TNBC exhibits the poorest therapeutic efficacy, the worst clinical prognosis, and the lowest five-year survival rate. Androgen receptors (AR) is present in 10%~35% of TNBC cases. Currently, AR is a significant target for the treatment of prostate cancer, suggesting it may also serve as a potential therapeutic target for TNBC. The objective of this article is to investigate the expression of androgen receptors in TNBC patients and to analyze the therapeutic effects of AR antagonist monotherapy, as well as its combination with other drugs. This study provides a theoretical foundation for the exploration of new treatment strategies aimed at improving survival outcomes for patients with TNBC.

Keywords triple negative breast cancer (TNBC); androgen receptor(AR); androgen receptor antagonists

据统计,乳腺癌发病率仅次于肺癌,是全球女性发病率和死亡率最高的恶性肿瘤^[1]。其中三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)约占新诊断乳腺癌的15%^[2]。TNBC是一种缺乏雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone

receptor, PR)以及人类表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)表达的特殊乳腺癌亚型。TNBC侵袭性强、分化差、缺乏特异性靶点,其预后较其它类型乳腺癌差。Lehmann等^[3]首次将TNBC分为六种亚型。后续研

基金项目:四川省科技厅自然科学基金项目(2022NSFSC1472)

作者简介:唐 琴,助理实验师,E-mail: 1614913898@qq.com

通信作者:吴卓泽,讲师,E-mail: wzz@nsmc.edu.cn

究表明^[4],免疫调节型和间充质干细胞样亚型的初始转录组学特征分别源自肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)和肿瘤相关基质细胞,因此将其进一步细分为四种亚型:①基底样 1 型;②基底样 2 型;③间充质型;④管腔雄激素受体(luminal androgen receptor, LAR)型。基于 TNBC 分子类型的差异,它们对不同治疗药物的反应也存在差异。与其它类型相比,LAR 的病理分级较低,患者在诊断时年龄较大,并且更容易出现淋巴结和骨转移。在 TNBC 患者中,约有 10%~35%表达雄激素受体(androgen receptor, AR),TNBC 患者可以从 AR 拮抗剂中获益,这表明 AR 可能成为一个具有潜力的治疗靶点,值得进一步研究与开发^[5]。

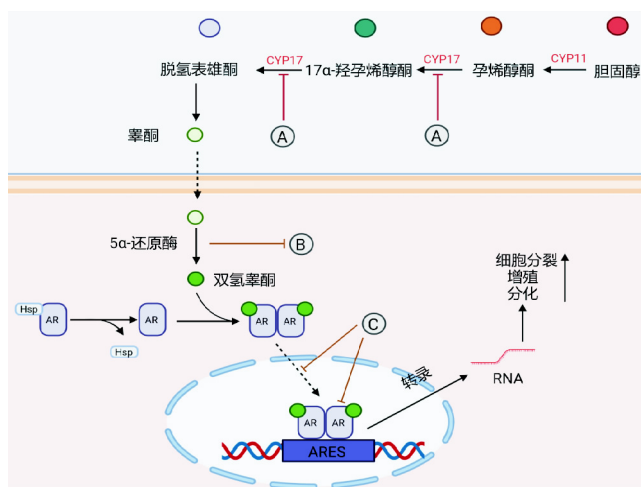
1 雄激素受体

AR 是由多个氨基酸合成的单一多肽分子,其编码基因位于人类 X 染色体。AR 包含四种结构域,第一种是含有非雄激素依赖性激活功能域-1 的氮端结构域;第二种是高度保守的 DNA 结构域,负责识别 DNA 特别序列,从而调控基因表达;第三种是铰链区,主要是将 DNA 结构域与配体结构域连接起来;第四种是位于 C 末端的配体结构域,主要与激素配体结合,触发 AR 构象变化和 DNA 结合活性^[6]。AR 具有与不同配体结合的能力,包括生长因子和内源性雄激素^[7]。AR 是一种核受体,通常位于细胞质中,在未结合状态下,它与伴侣蛋白相互作用。一旦 AR 与雄激素结合,它将移位到细胞核并促进基因表达^[8],从而激活一系列信号通路,导致肿瘤细胞的生长、增殖、迁移。TNBC 由于缺乏 ER、PR 及无 HER-2 扩增,目前尚未发现有效的靶向治疗药物,因此化疗仍是一线治疗策略。

研究表明^[9-10],AR 阳性(AR⁺)的 TNBC 患者通常表现出化疗耐药性增加和较低的疾病缓解率。AR 是否可作为乳腺癌预后标志物尚有争议,部分学者认为 AR⁺与 TNBC 患者更高的死亡率相关,且这些患者的总生存期和无进展生存期(progression free survival, PFS)较短^[11-12]。然而,研究表明^[13-15],AR 表达与较好的临床预后相关。另外,也有研究者认为 AR 的表达与乳腺癌预后无显著关联^[16]。尽管不同研究的结论存在争议,但是大量临床研究已经证实^[5],抗雄激素治疗对 AR⁺的 TNBC 患者具有一定疗效。因此,以 AR 为靶点的治疗策略具有广阔的应用前景。

2 单药治疗

Gucalp 等^[17]发现,雄激素拮抗剂比卡鲁胺在 AR⁺、ER/PR-转移性乳腺癌中的临床获益率为 19%,中位 PFS 为 12 周,且患者耐受性良好,未观察到 4/5 级不良事件发生。抗雄激素药物恩杂鲁胺可以抑制体外乳腺癌细胞的生长^[18]。恩杂鲁胺是第二代 AR 拮抗剂,可与睾酮竞争性结合 AR 位点并损害核定位和转录活性^[19]。研究表明^[20],恩杂鲁胺对 AR⁺ TNBC 患者不仅具有抗肿瘤活性,还表现出良好的耐受性。抗雄激素治疗作用机制图见图 1。



注:A:CYP17 抑制剂(阿比特龙、seviteronel、orterone); B:5α-还原酶抑制剂(度他雄胺、非那雄胺); C:雄激素受体拮抗剂(恩杂鲁胺、比卡鲁胺、seviteronel、enobosarm); AR:雄激素受体; ARES:雄激素反应元件。

图 1 抗雄激素治疗作用机制图

进一步的回顾性队列研究发现^[21],使用抗雄激素药物(醋酸阿比特龙、恩杂鲁胺或比卡鲁胺)治疗局部晚期或转移性 AR⁺ TNBC 的临床获益率为 29%。并且该研究发现抗雄激素治疗作为一线治疗方案,临床获益更为显著。尽管这一治疗策略与当前指南推荐的标准治疗方案有所出入,但对于一些高龄、PS 评分>2 分、无法耐受化疗副作用的患者或许是一种更合适的选择。

一例 AR 高表达(>80%)的男性 TNBC 患者,在经多线治疗后疾病仍然进展,根据 AR 表达情况,选择使用比卡鲁胺联合戈舍瑞林治疗后肿瘤明显消退^[22]。此外,一项单臂、开放标签、多中心 II 期临床研究(NCT02750358)评估了恩杂鲁胺作为辅助治疗在已完成标准治疗的 I~III 期 AR⁺ TNBC 患者中的可行性,在可评估的患者中,1 年 PFS、2 年 PFS 和 3 年 PFS 分别为 94%、92%和 80%,并且患者并未出现明显的毒副作用^[23]。这表明对于早期 AR⁺ TNBC

患者,恩杂鲁胺是一种可行的耐受性良好的辅助治疗。在另一项旨在探讨阿比特龙治疗 AR⁺ TNBC 的疗效和安全性的 II 期临床研究(NCT01842321)中,该研究结果显示,6 个月的临床获益率(clinical benefit rate, CBR)达到 20%^[24]。

3 联合用药

3.1 AR 拮抗剂联合组蛋白去乙酰化酶抑制剂

LAR 亚型与表观遗传相关通路,如转录失调、细胞周期、人类免疫缺陷密切相关^[25]。表观遗传是指在不改变 DNA 序列的情况下通过 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑、非编码 RNA 调控等方式来改变基因的表达。在这一领域,组蛋白去乙酰化酶扮演着至关重要的角色。它通过去除组蛋白上的乙酰基,增强组蛋白与 DNA 之间的结合,进而抑制基因的转录过程。

Palczewski 等^[26]研究揭示了 NO 作为内源性表观遗传调节因子,能够通过影响组蛋白去乙酰化的细胞信号传导途径来促进 TNBC 的增殖。然而这种作用可以通过选择性 I 型组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACS)抑制剂伏立诺来消除。西达本胺是我国自主研发的一种甲苯酰胺类 HDACS 抑制剂,在 TNBC 小鼠模型中显示出抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和转移的能力^[27]。目前美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)已经批准 HDACS 抑制剂用于治疗淋巴瘤和骨髓瘤,但在 TNBC 中,HDACS 抑制剂作为单一用药疗效有限。我们迫切地需要发掘 HDACS 抑制剂与其它药物联合来提高 TNBC 的治疗疗效。在两项关于前列腺癌的研究中,AR 拮抗剂联合 HDACS 抑制剂被证明是有效的^[28-29]。同样,在近几年的临床研究中,HDACS 抑制剂联合内分泌药物治疗激素受体阳性的乳腺癌显示出良好的治疗效果^[30-31]。因此,进一步探索 HDACS 抑制剂联合抗雄激素内分泌治疗 LAR 型 TNBC 具有重要意义。研究发现^[25],在体内和体外实验中,西达本胺联合恩杂鲁胺在抑制 TNBC 增殖过程中均显示出显著的协同作用,而毒副作用并不会明显增加。西达本胺联合恩杂鲁胺与单一药物或对照组相比,已被证实能显著抑制肿瘤细胞的增殖和迁移。进一步探索其潜在机制发现,联合用药可以上调胰岛素受体底物 4 表达来抑制磷脂酰肌醇-3 激酶(phosphatidylinositol-3 kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通

路,从而使细胞周期停滞抑制肿瘤生长^[32]。HDACS 抑制剂联合 AR 治疗 TNBC 是一种新型的联合治疗方式。

3.2 AR 拮抗剂联合 CDK4/6 抑制剂

哌柏西利单抗作为一种 CDK4/6 抑制剂,通过减少视网膜母细胞瘤蛋白(retinoblastoma protein, Rb)的磷酸化,有效阻止细胞周期从 G1 期向 S 期的过渡,从而抑制肿瘤细胞的增殖。尽管在大多数 TNBC 中,Rb 常常缺失,导致 CDK4/6 抑制剂的作用受到限制,但值得注意的是,在 TNBC 的 LAR 亚型中,Rb 通常保持完整。因此,针对 LAR 亚型的 TNBC 患者,CDK4/6 抑制剂可能具有潜在的治疗价值,这一发现为 TNBC 的精准治疗提供了新的视角和研究方向^[33]。临床前研究表明^[34],哌柏西利单抗在 Rb 和细胞周期蛋白表达升高、P16 表达降低的管腔型肿瘤中具有更高活性。因此,TNBC 中的 Rb 是哌柏西利单抗的有效靶点,与间充质和基底细胞样亚型相比,LAR 型 TNBC 对 CDK4/6 抑制剂更为敏感。多种 CDK4/6 抑制剂已被批准用于 ER⁺ 乳腺癌,但在 TNBC 患者中尚未获批适应证。由于 TNBC 异质性强,极易出现耐药,患者无法从单药治疗中明显获益。在此基础上,研究者开展了一系列关于 CDK4/6 抑制剂联合雄激素拮抗剂的研究,在 AR⁺ TNBC 模型中,阿贝西利与靶向雄激素生物合成和 AR 活性药物 seviteronel 联合抗肿瘤时显示出协同抗肿瘤作用^[35]。研究表明^[36],恩杂鲁胺可以增强哌柏西利对 AR⁺/Rb⁺ TNBC 细胞的生长抑制作用,但不会诱导细胞凋亡。目前正在进行的 II 期临床试验(NCT02605486)探索了比卡鲁胺与 CDK4/6 抑制剂哌柏西利联合治疗 AR⁺ 转移性 TNBC 的效果,该研究达到了预先指定的终点,结果显示其具有潜在的临床益处^[37]。

目前关于比卡鲁胺联合 CDK4/6 抑制剂治疗 AR⁺ TNBC 患者的临床试验正在进行中,I 期临床数据显示,联合疗法患者耐受性良好,未见意外毒性报道。这些研究结果将为 AR⁺ TNBC 的联合治疗策略提供重要的临床数据。

3.3 AR 拮抗剂联合 PI3K 抑制剂

PI3K/AKT/mTOR 信号通路在多种癌症中扮演核心角色,它在调控肿瘤生物学行为方面起重要作用^[38-39]。值得注意的是,与 AR-TNBC 相比,AR⁺ TNBC 中 PI3K 突变率更高,提示该人群可能对 PI3K 抑制剂更为敏感^[40]。taselisib 是一种 PI3K 抑制剂,一项多机构联合开展的 Ib/II 期研究评估了 taselisib 联合恩杂鲁胺治疗 AR⁺ 乳腺癌的安全性和

有效性。与其它类型的乳腺癌相比,AR⁺ TNBC 患者反应更佳^[41]。然而,Ⅲ期 SANDPIPER 试验的结果显示,taselisib 在转移性乳腺癌中的临床获益有限。尽管如此,已有的临床前数据表明^[42],PI3K 抑制剂联合 AR 拮抗剂对 AR⁺ TNBC 细胞抑制具有累加效应。目前两项 I 期临床实验结果发现,AR 抑制剂与 PI3K/mTOR 拮抗剂联合治疗策略能显著提高 TNBC 患者治疗效果^[34]。除了 alpelisib,新的多药选择性 PI3K 抑制剂出现,以及针对 PI3K/AKT/mTOR 通路其他关键节点的药物,如 AKT 抑制剂 capivasertib,为癌症治疗提供了新的选择。在一项Ⅲ期 CAPItello-291 试验(NCT04305496)^[43]中, capivasertib 联合内分泌治疗在 ER⁺ 转移性乳腺癌中相比单独内分泌治疗,显著改善总体人群及 AKT 通路突变人群的 PFS,此外, capivasertib 的安全性和耐受性也在研究中得到了证实。与现有 PI3K 抑制剂及 mTOR 抑制剂常见的高血糖、口腔炎等不良反应相比, capivasertib 的不良反​​应发生率较低。

3.4 AR 拮抗剂联合 PARP 抑制剂

乳腺癌易感基因 1/2 (breast cancer gene 1/2, BRCA 1/2) 直接参与 DNA 同源重组修复,当 DNA 损伤时,它在双链断裂修复中起至关重要的作用。BRCA 1/2 突变或其他同源重组缺陷会导致生长缺陷和遗传不稳定性^[44]。聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 [poly(ADP-ribose) polymerase, PARP] 在 DNA 单链断裂修复过程中扮演重要角色。BRCA 和 PARP 两个基因功能同时丧失时可以发生“合成致死”效应最终导致细胞死亡^[45]。因此,研究者开发了一种 PARP 抑制剂,它可以选择性靶向携带 BRCA 1/2 突变的癌细胞。在一项随机Ⅲ期临床研究(NCT03732820)中,奥拉帕尼联合阿比特龙在 PFS 上获得显著改善,并且联合用药的安全性是可控的^[46]。Luo 等^[47]在 TNBC 中探讨了 AR、PARP、BRCA 之间的关系,结果发现 BRCA 的表达与 AR、PARP 成负相关,AR 上调 PARP 表达,PARP 也正调控 AR 表达。该研究结果表明,比卡鲁胺联合 PARP 抑制剂 (ABT-888) 可显著抑制细胞增殖并诱导细胞凋亡。据报道^[48],在 AR⁺/BRCA 失活的 TNBC 细胞中,AR 拮抗剂可以增强奥拉帕尼降低细胞活力的能力。尽管这种联合方式尚未在 AR⁺ TNBC 中进行临床试验,但基于其在前列腺癌中的治疗疗效以及临床前数据表明这是一种很有潜力的组合方式^[49]。

3.5 AR 拮抗剂联合免疫抑制剂

TILs 在肿瘤微环境中起着至关重要的作用,它

们是适应性免疫反应的关键组成部分。在 TNBC 中 TILs 表达增加^[50],这表明 TNBC 具有较高的免疫原。因此,TILs 的水平可作为 TNBC 患者预后和治疗反应的重要预测因子^[51-53]。目前大量临床试验数据表明,在 TNBC 患者中高水平 TILs 与更好的生存预后相关^[54-55]。TILs 通过与肿瘤细胞相互作用,改变肿瘤免疫微环境,并参与 Th1 细胞介导的免疫应答或免疫抑制^[56]。在一项纳入了 53 例 TNBC 病例的研究中发现,程序性死亡受体-1 (programmed death-1, PD-1) 与程序性死亡受体配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 表达分别高达 59% 和 70%,而在 45% 的样本中两者均表达^[57]。T 细胞表面上的 PD-1 可与肿瘤细胞上的 PD-L1 特异性结合,使肿瘤细胞逃避 T 细胞介导的免疫反应。相反,阻断二者结合可以增强 T 细胞的免疫反应和抗肿瘤活性。免疫治疗已在各种类型肿瘤中广泛应用,2019 年 FDA 就已经批准阿替利珠单抗用于治疗 PD-L1 阳性局部晚期不可切除或转移性 TNBC 患者^[58]。

然而,研究发现^[59-60],雄激素通常与免疫抑制相关,这可能是导致雄激素依赖性肿瘤(例如前列腺癌)对免疫治疗抵抗的关键。AR 通过直接与 PD-L1 启动子区域的 AR 元件结合来负向调控 PD-L1 的表达^[61]。在动物实验中发现,AR 低表达的肿瘤对 PD-L1 抑制剂有更好的反应^[62]。进一步的研究发现,AR 阻断剂能够通过增强 CD8⁺ T 细胞的功能,提高荷瘤宿主对免疫检查点抑制剂的敏感性^[63]。因此,靶向 AR 和免疫检查点抑制剂联合治疗,可能会对 AR⁺ TNBC 患者的预后产生积极影响。Enobosarm 是一种非甾体组织选择性 AR 调节剂。在临床前研究表明, enobosarm 抑制 AR⁺ TNBC 的增殖和肿瘤生长^[64]。一项Ⅱ期临床研究(NCT02971761)发现 enobosarm 联合帕博利珠单抗治疗 AR⁺ TNBC 患者 6 个月的 CBR 为 25%^[65]。目前关于双重免疫抑制剂联合雄激素拮抗剂在 HER-2 阴性乳腺癌的临床试验(NCT03650894)正在进行中。

4 小结与展望

TNBC 是乳腺癌中最具侵袭性的亚型,容易出现远处转移和复发,5 年生存率较低。在 TNBC 治疗领域,尤其对于 AR⁺ TNBC,研究者们正积极探索新的治疗方式。AR⁺ TNBC 患者从目前标准化疗方案中获益有限。在 TNBC 中,AR 的功能及信号通路尚不清楚,但 AR 拮抗剂治疗 AR⁺ TNBC 患者在临床研究中已初显疗效。在面对肿瘤的异质性和耐药性时,

传统的单一疗法往往难以满足临床需求。在精准化治疗时代,个体化治疗方案变得尤为重要,这要求我们根据肿瘤的具体特征来定制治疗策略,以期最大程度延长患者生存时间并提高生存质量。

参考文献:

- [1] Siegel R L, Giaquinto A N, Jemal A. Cancer statistics, 2024[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(1): 12-49.
- [2] Leon-Ferre R A, Goetz M P. Advances in systemic therapies for triple negative breast cancer [J]. *BMJ*, 2023, 381: e071674.
- [3] Lehmann B D, Jovanovic B, Chen X, et al. Refinement of triple-negative breast cancer molecular subtypes: implications for neoadjuvant chemotherapy selection[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0157368.
- [4] Weng L J, Zhou J L, Guo S C, et al. The molecular subtyping and precision medicine in triple-negative breast cancer-based on Fudan TNBC classification[J]. *Cancer Cell Int*, 2024, 24(1): 120.
- [5] Vtorushin S, Dulesova A, Krakhmal N. Luminal androgen receptor (LAR) subtype of triple-negative breast cancer: molecular, morphological, and clinical features[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2022, 23(8): 617-624.
- [6] Kirkby M, Popatia A M, Lavoie J R, et al. The potential of hormonal therapies for treatment of triple-negative breast cancer [J]. *Cancers*, 2023, 15(19): 4702.
- [7] Elgehama A, Sun L J, Yu B, et al. Selective targeting of the androgen receptor-DNA binding domain by the novel antiandrogen SBF-1 and inhibition of the growth of prostate cancer cells[J]. *Invest New Drugs*, 2021, 39(2): 442-457.
- [8] Li Y X, Orasoske C, Salem F, et al. Lead optimization of androgen receptor-HSP27 disrupting agents in glioblastoma[J]. *J Med Chem*, 2023, 66(8): 5567-5583.
- [9] Khadela A, Chavda V P, Soni S, et al. Anti-androgenic therapies targeting the luminal androgen receptor of a typical triple-negative breast cancer[J]. *Cancers*, 2022, 15(1): 233.
- [10] You C P, Leung M H, Tsang W C, et al. Androgen receptor as an emerging feasible biomarker for breast cancer[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(1): 72.
- [11] Prutianu I, Giuscă S E, Gafton B, et al. Triple-negative breast cancer: from classical clinicopathological features to androgen receptor profile[J]. *Rev Roum De Morphol Embryol*, 2024, 65(2): 209-216.
- [12] Rida P, Baker S, Saidykhani A, et al. FOXM1 transcriptionally co-upregulates centrosome amplification and clustering genes and is a biomarker for poor prognosis in androgen receptor-low triple-negative breast cancer[J]. *Cancers*, 2024, 16(18): 3191.
- [13] Khan A F, Karami S, Peidl A S, et al. Androgen receptor in hormone receptor-positive breast cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 25(1): 476.
- [14] Honma N, Ogata H, Yamada A, et al. Clinicopathological characteristics and prognostic marker of triple-negative breast cancer in older women [J]. *Hum Pathol*, 2021, 111: 10-20.
- [15] Oladeru O, Rajack F, Esnakula A, et al. Beyond triple-negative: high prevalence of quadruple-negative breast cancer in African Americans[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(7): 1522.
- [16] Xu M, Yuan Y, Yan P J, et al. Prognostic significance of androgen receptor expression in triple negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Breast Cancer*, 2020, 20(4): e385-e396.
- [17] Gucalp A, Tolane S, Isakoff S J, et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(19): 5505-5512.
- [18] Hanamura T, Christenson J L, O'Neill K I, et al. Secreted indicators of androgen receptor activity in breast cancer pre-clinical models[J]. *Breast Cancer Res*, 2021, 23(1): 102.
- [19] Kulasegaran T, Oliveira N. Metastatic castration-resistant prostate cancer: advances in treatment and symptom management[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2024, 25(7): 914-931.
- [20] Traina T A, Miller K, Yardley D A, et al. Enzalutamide for the treatment of androgen receptor-expressing triple-negative breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(9): 884-890.
- [21] Rhanine Y, Bonnefoi H, Goncalves A, et al. Efficacy of antiandrogens in androgen receptor-positive triple-negative metastatic breast cancer: real-life data [J]. *Breast*, 2024, 73: 103667.
- [22] Wang X H, Zhang J, Wu J, et al. Case report: response to immunotherapy and anti-androgen therapy in male occult triple-negative breast cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 840453.
- [23] Walsh E M, Gucalp A, Patil S, et al. Adjuvant enzalutamide for the treatment of early-stage androgen-receptor positive, triple-negative breast cancer: a feasibility study[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2022, 195(3): 341-351.

- [24] Bonnefoi H, Grellety T, Tredan O, et al. A phase II trial of abiraterone acetate plus prednisone in patients with triple-negative androgen receptor positive locally advanced or metastatic breast cancer (UCBG 12-1)[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(5): 812-818.
- [25] Zhao Y X, Wang H, Zhang S W, et al. Enhancing therapeutic efficacy in luminal androgen receptor triple-negative breast cancer: exploring chidamide and enzalutamide as a promising combination strategy[J]. *Cancer Cell Int*, 2024, 24(1): 131.
- [26] Palczewski M B, Kuschman H P, Bovee R, et al. Vorinostat exhibits anticancer effects in triple-negative breast cancer cells by preventing nitric oxide-driven histone deacetylation[J]. *Biol Chem*, 2021, 402(4): 501-512.
- [27] 任雪, 陈倩影, 张浩, 等. 西达本胺对小鼠三阴性乳腺癌 4T-1 细胞增殖及上皮间质转化的影响[J]. *中国新药杂志*, 2021, 30(23): 2215-2224.
- [28] Sato S, Katsushima K, Shinjo K, et al. Histone deacetylase inhibition in prostate cancer triggers miR-320-mediated suppression of the androgen receptor[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(14): 4192-4204.
- [29] Hu W Y, Xu L P, Chen B L, et al. Targeting prostate cancer cells with enzalutamide-HDAC inhibitor hybrid drug 2-75[J]. *Prostate*, 2019, 79(10): 1166-1179.
- [30] Zhang Q Y, Wang T, Geng C Z, et al. Exploratory clinical study of chidamide, an oral subtype-selective histone deacetylase inhibitor, in combination with exemestane in hormone receptor-positive advanced breast cancer[J]. *Chin J Cancer Res*, 2018, 30(6): 605-612.
- [31] Zhang Q Y, Li W, Hu X C, et al. Tucidinostat plus exemestane for postmenopausal patients with advanced, hormone receptor-positive breast cancer: a long-term safety and overall survival update from the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Transl Breast Cancer Res*, 2023, 4: 18.
- [32] He Y, Ma Y, Zhu Y, et al. HDAC inhibitors target IRS4 to enhance anti-AR therapy in AR-positive triple-negative breast cancer[J]. *Int J Oncol*, 2024, 64(3): 25.
- [33] Chica-Parrado M R, Kim G M, Uemoto Y, et al. Combined inhibition of CDK4/6 and AKT is highly effective against the luminal androgen receptor (LAR) subtype of triple negative breast cancer [J]. *Cancer Lett*, 2024, 604: 217219.
- [34] Choupani E, Mahmoudi Gomari M, Zanganeh S, et al. Newly developed targeted therapies against the androgen receptor in triple-negative breast cancer: a review[J]. *Pharmacol Rev*, 2023, 75(2): 309-327.
- [35] Christenson J L, O'Neill K I, Williams M M, et al. Activity of combined androgen receptor antagonism and cell cycle inhibition in androgen receptor positive triple negative breast cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20(6): 1062-1071.
- [36] Liu C Y, Lau K Y, Hsu C C, et al. Combination of palbociclib with enzalutamide shows in vitro activity in RB proficient and androgen receptor positive triple negative breast cancer cells[J]. *PLoS One*, 2017, 12(12): e0189007.
- [37] Gucalp A, Boyle L A, Alano T, et al. Phase II trial of bicalutamide in combination with palbociclib for the treatment of androgen receptor (+) metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_suppl): 1017.
- [38] He Y, Sun M M, Zhang G G, et al. Targeting PI3K/Akt signal transduction for cancer therapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 425.
- [39] Miao W W, Wang Z X, Gao J W, et al. Polyphyllin II inhibits breast cancer cell proliferation via the PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2024, 30(6): 224.
- [40] Kumar S, Bal A, Das A, et al. Spectrum of PIK3CA/AKT mutations across molecular subtypes of triple-negative breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2021, 187(3): 625-633.
- [41] Lehmann B D, Abramson V G, Sanders M E, et al. TBCRC 032 IB/II multicenter study: molecular insights to AR antagonist and PI3K inhibitor efficacy in patients with AR⁺ metastatic triple-negative breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(9): 2111-2123.
- [42] Lehmann B D, Bauer J A, Schafer J M, et al. PIK3CA mutations in androgen receptor-positive triple negative breast cancer confer sensitivity to the combination of PI3K and androgen receptor inhibitors [J]. *Breast Cancer Res*, 2014, 16(4): 406.
- [43] Turner N, Oliveira M, Howell S J, et al. Abstract GS3-04: GS3-04 capivasertib and fulvestrant for patients with aromatase inhibitor-resistant hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from the phase III CAPItello-291 trial[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(5_Supplement): GS3-4-GS3-04.
- [44] Cipriano É, Mesquita A. Emerging therapeutic drugs in metastatic triple-negative breast cancer [J]. *Breast Cancer (Auckl)*, 2021, 15: 11782234211002491.
- [45] Yi M, Dong B, Qin S, et al. Advances and perspectives of PARP inhibitors[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2019, 8: 29.

- [46] Clarke N W, Armstrong A J, Thiery-Vuillemin A, et al. PROPEL: a randomized, phase III trial evaluating the efficacy and safety of olaparib combined with abiraterone as first-line therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(7_suppl): TPS340.
- [47] Luo J Y, Jin J, Yang F, et al. The correlation between PARP1 and BRCA1 in AR positive triple-negative breast cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2016, 12(12): 1500-1510.
- [48] Sang M X, Meng L J, Ma C C, et al. Effect of AR antagonist combined with PARP1 inhibitor on sporadic triple-negative breast cancer bearing AR expression and methylation-mediated BRCA1 dysfunction [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2019, 111: 169-177.
- [49] Fenor de la Maza M D, Pérez Gracia J L, Miñana B, et al. PARP inhibitors alone or in combination for prostate cancer[J]. *Ther Adv Urol*, 2024, 16: 1756287224 1272929.
- [50] Capuozzo M, Celotto V, Santorsola M, et al. Emerging treatment approaches for triple-negative breast cancer [J]. *Med Oncol*, 2023, 41(1): 5.
- [51] Fortman D, Karunamurthy A, Hartman D, et al. Automated quantitative CD8⁺ tumor-infiltrating lymphocytes and tumor mutation burden as independent biomarkers in melanoma patients receiving front-line anti-PD-1 immunotherapy [J]. *Oncologist*, 2024, 29 (7): 619-628.
- [52] Santoro A, Inzani F, Angelico G, et al. Recent advances in cervical cancer management: a review on novel prognostic factors in primary and recurrent tumors [J]. *Cancers*, 2023, 15(4): 1137.
- [53] 王 艳, 许 波, 刘先富. 肿瘤浸润淋巴细胞在三阴性乳腺癌中的浸润情况及意义 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2022, 47(6): 735-738.
- [54] Brummel K, Eerkens A L, de Bruyn M, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes: from prognosis to treatment selection[J]. *Br J Cancer*, 2023, 128(3): 451-458.
- [55] Baharun N B, Adam A, Zailani M A H, et al. Automated scoring methods for quantitative interpretation of tumour infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: a systematic review[J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 1202.
- [56] Gruosso T, Gigoux M, Manem V S K, et al. Spatially distinct tumor immune microenvironments stratify triple-negative breast cancers[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(4): 1785-1800.
- [57] Gatalica Z, Snyder C, Maney T, et al. Programmed cell death 1 (PD-1) and its ligand (PD-L1) in common cancers and their correlation with molecular cancer type [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014, 23(12): 2965-2970.
- [58] Li Y, Zhang H J, Merkhher Y, et al. Recent advances in therapeutic strategies for triple-negative breast cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 121.
- [59] Ainslie R J, Simitsidellis I, Kirkwood P M, et al. RISING STARS: Androgens and immune cell function [J]. *J Endocrinol*, 2024, 261(3): e230398.
- [60] Anderson A C, Acharya N. Steroid hormone regulation of immune responses in cancer[J]. *Immunometabolism (Cobham)*, 2022, 4(4): e00012.
- [61] Sun A R, Luo Y, Xiao W, et al. Androgen receptor transcriptionally inhibits programmed death ligand-1 expression and influences immune escape in bladder cancer[J]. *Lab Invest*, 2023, 103(7): 100148.
- [62] Jiang G Y, Shi L, Zheng X Y, et al. Androgen receptor affects the response to immune checkpoint therapy by suppressing PD-L1 in hepatocellular carcinoma [J]. *Aging*, 2020, 12(12): 11466-11484.
- [63] Guan X N, Polesso F, Wang C J, et al. Androgen receptor activity in T cells limits checkpoint blockade efficacy[J]. *Nature*, 2022, 606(7915): 791-796.
- [64] Narayanan R, Ahn S, Cheney M D, et al. Selective androgen receptor modulators (SARMs) negatively regulate triple-negative breast cancer growth and epithelial; mesenchymal stem cell signaling[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e103202.
- [65] Yuan Y, Lee J S, Yost S E, et al. A phase II clinical trial of pembrolizumab and enobosarm in patients with androgen receptor-positive metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Oncologist*, 2021, 26(2): 99-e217.

[收稿日期 2024-07-19]