

# 三阴性乳腺癌免疫检查点抑制剂的治疗现状与挑战

蒋飘,姚伟荣,沈庆林

江西省人民医院(南昌医学院第一附属医院)肿瘤科,江西 南昌 330006

**摘要:**目的 对免疫检查点抑制剂(ICIs)治疗早期、局部晚期(I~III期)和晚期(IV期)三阴性乳腺癌(TNBC)的现状与挑战进行总结。方法 以“三阴性乳腺癌、免疫检查点抑制剂、治疗”为中文关键词,以“triple negative breast cancer, immune checkpoint inhibitors, treatment status and challenges”为英文关键词,系统检索中国知网和 PubMed 数据库 2012-12-01—2022-12-31 的相关文献。纳入标准:(1) ICIs 的发展现状;(2) ICIs 对乳腺癌的治疗现状;(3) ICIs 对 TNBC 的治疗现状;(4) TNBC 的治疗现状相关文献。排除标准:数据陈旧文献、可信度较低的文献。最终纳入 47 篇文献进行分析。结果 ICIs 联合其他治疗如化疗、放疗、靶向治疗等,对早期、局部晚期和晚期 TNBC 均显示出良好的应用前景,为改善 TNBC 患者的预后提供了更有效的治疗策略。然而 ICIs 作为 TNBC 治疗的新选择,仍存在一些挑战:免疫相关不良事件;程序性死亡配体 1(PD-L1)作为主流标志物在预测程序性死亡受体-1(PD-1)/PD-L1 ICIs 临床疗效中的局限性;传统的 ICIs 作为单抗被递送的局限性等。结论 ICIs 联合化疗、放疗或靶向治疗等在早期、局部晚期和晚期 TNBC 治疗中虽已取得一定疗效,但仍面临 ICIs 作为单抗被递送的局限性,以及减少免疫相关不良事件、PD-L1 检测方法的缺陷、细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 等其他免疫检查点分子的研究亟待深入等诸多问题的挑战。

**关键词:**三阴性乳腺癌;免疫检查点抑制剂;联合治疗;综述文献

中图分类号:R737.9 文献标识码:A 文章编号:1673-5269(2023)17-1062-07

## Current status and challenges of immune checkpoint inhibitors for triple negative breast cancer

JIANG Piao, YAO Weirong, SHEN Qinglin

Department of Oncology, Jiangxi Provincial People's Hospital, First Affiliated Hospital of Nanchang Medical College, Nanchang 330006, China

**Abstract: Objective** To review the current status and challenges of immune checkpoint inhibitors(ICIs) in the treatment of early, locally advanced and advanced triple negative breast cancer(TNBC). **Methods** With "triple negative breast cancer, immune checkpoint inhibitors, treatment status and challenges as the keywords, PubMed and China National Knowledge Infrastructure(CNKI) databases were systematically searched for relevant literature from 2012-12-01 to 2022-12-31. Inclusion criteria were as follows: (1) development status of ICIs; (2) current status of breast cancer treatment with ICIs; (3) current status of TNBC treatment with ICIs; (4) treatment status of TNBC. Exclusion criteria were defined as documents with outdated data and low reliability. Finally, 47 articles were included for analysis. **Results** ICIs combined with other therapies, including chemotherapy, radiotherapy, and targeted therapy, showed good application prospects for early, locally advanced, and advanced TNBC, providing a more effective treatment strategy for improving the prognosis of patients with TNBC. However, as a new treatment option for TNBC, ICIs still have some challenges, such as immune-related adverse events, limitations of programmed death receptor-ligand 1(PD-L1) as a mainstream marker in predicting clinical efficacy of programmed death-1(PD-1)/PD-L1 ICIs, and limitations of traditional ICIs delivery method as monoclonal antibodies. **Conclusions** Although ICIs combined with chemotherapy, radiotherapy, or targeted therapy has achieved certain efficacy in early, locally advanced, and advanced TNBC treatment, there are still some challenges, such as limitations of traditional ICIs delivered as a monoclonal antibody, reduction of immune-related adverse events, deficiencies in PD-L1 detection methods, urgent need for in-depth research on other immune checkpoint molecules like cytotoxic T lymphocyte

DOI:10.16073/j.cnki.ejcp.2023.17.08

基金项目:江西省教育厅科研项目(GJJ218909)

第一作者:蒋飘,女,江西上饶人,主要从事肿瘤基础及临床相关研究工作。

E-mail:3535056863@qq.com

通信作者:沈庆林,男,湖北麻城人,博士,副主任医师,硕士生导师,主要从事肿瘤的基础和临床研究工作。

E-mail:qinglinshen@whu.edu.cn

associated antigen-4.

**Keywords:** triple negative breast cancer; immune checkpoint inhibitor; combination therapy; review literature

乳腺癌是全球女性发病率最高的恶性肿瘤,也是造成女性癌症相关死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)是一种以雌激素受体、孕激素受体以及人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)表达缺失为特征的乳腺癌亚型,占有乳腺癌的 15%~20%<sup>[2]</sup>。TNBC 的特点是发病年龄小、侵袭性强、术后复发率和内脏转移率高、预后差,且中位总生存期(median overall survival, mOS) < 2 年<sup>[3]</sup>。对肿瘤发病机制的深入研究和新型抗肿瘤药物的开发及获批应用于临床,给肿瘤治疗带来了新曙光,尤其是免疫检查点抑制剂(immunecheckpoint inhibitors, ICIs)的应用将改变 TNBC 治疗格局。本研究对早期、局部晚期(I~III期)及晚期(IV期)TNBC 治疗现状,尤其是 ICIs 治疗的研究进展作一总结,并分析 ICIs 治疗 TNBC 目前面临的挑战,以期为患者带来更多治疗选择。

## 1 早期、局部晚期 TNBC 治疗现状

TNBC 的早期、局部晚期治疗方式包括化疗、手术和放疗,以及新兴的靶向治疗和免疫治疗等。

全身化疗是早期、局部晚期 TNBC 主要的治疗方式<sup>[4]</sup>。大多数指南推荐包含蒽环类和紫杉类药物的新辅助治疗作为局部晚期 TNBC 的标准疗法<sup>[5]</sup>,如 2022 中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)乳腺癌年会将 TAC(如多西他赛+多柔比星+环磷酰胺)、AT(如表柔比星+多西他赛)和 TP(如白蛋白紫杉醇+卡铂)方案作为 TNBC 新辅助治疗的 I 级推荐;AC(蒽环类联合环磷酰胺)-T(序贯紫杉类)和 AC-TP(紫杉联合铂类)等方案作为 II 级推荐。早期乳腺癌试验协作组(Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group, EBCTCG)报告的一项 Meta 分析结果表明,与不化疗相比,使用蒽环类、紫杉烷和烷化剂的化疗方案,乳腺癌 10 年死亡率降低了 1/3<sup>[6]</sup>。最近的一项 Meta 分析表明, TNBC 患者经新辅助治疗获得病理完全缓解(pathological complete remission, pCR), 5、10 年无事件生存(event-free survival, EFS)率分别达到 91%和 88%<sup>[7]</sup>。

局部治疗方式主要是手术和放疗。对于术式的选择,研究表明 >50%的可手术 TNBC 患者选择改良根治性乳房切除术,而不是保留乳房手术<sup>[8]</sup>,这可能是与乳腺癌家族史及各种乳房重建选择的可获得性有关。

靶向治疗的一大热点是靶向乳腺癌易感基因(breast cancer susceptibility gene, BRCA) 1/2 的药

物, BRCA1/2 突变在 TNBC 更为普遍, 7%~20% 的 TNBC 患者有 BRCA1/2 遗传变异, 约 80% 的 BRCA1 突变在 TNBC 中被检测到<sup>[9]</sup>。通过同源重组, BRCA1/2 基因参与修复双链 DNA 断裂。因此, BRCA1/2 突变的 TNBC DNA 修复途径受损, 更易受到干扰 DNA 修复的药物影响, 如铂剂和多聚 ADP 核糖聚合酶(poly ADP ribose polymerase, PARP)抑制剂。研究表明, 卡铂、PARP 抑制剂维利帕尼(Veliparib)联合紫杉烷可显著改善早期、局部晚期 TNBC 的 pCR 率(53.0% vs 31.0%), 但毒性增加<sup>[10]</sup>。

因此, 临床亟需不易耐药且不良反应小的治疗方式, 免疫治疗的出现为各期 TNBC 患者提供了新的治疗选择, 尤其是 ICIs 联合传统治疗方式在临床实践和研究中取得了显著的成就。

## 2 早期、局部晚期 TNBC ICIs 治疗的进展

免疫检查点是免疫系统中的保护分子, 可以防止 T 细胞过度激活损伤正常组织。TNBC 治疗中, 研究最多的 ICIs 是程序性死亡受体-1(programmed cell death 1, PD-1)及程序性死亡配体-1(programmed cell death ligand 1, PD-L1), 两者结合可以下调 T 细胞的活性。研究表明, PD-L1 在乳腺癌肿瘤细胞和肿瘤相关炎症细胞中均有表达, 特别是 TNBC 中, 其表达率高于其他乳腺癌亚型<sup>[11]</sup>, 说明 ICIs 是一种潜在的 TNBC 治疗药物。

### 2.1 ICIs 联合化疗

5 项随机对照试验 KEYNOTE-522<sup>[12]</sup>、IMpassion031<sup>[13]</sup>、I-SPY2<sup>[14]</sup>、GeparNuevo<sup>[15]</sup>和 NeoTRI-PaPDL1<sup>[16]</sup>, 评估了 PD-1/PD-L1 抑制剂联合化疗新辅助治疗对早期、局部晚期 TNBC 的疗效, 结果均表明 ICIs 联合化疗的 pCR 率较单纯新辅助治疗者明显提高, 提示 PD-1/PD-L1 ICIs 联合新辅助治疗这一治疗策略的巨大临床潜力。

基于 KEYNOTE-522<sup>[12]</sup> 研究结果, 2021 年美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准派姆单抗(Pembrolizumab)联合化疗用于高危、早期 TNBC 的新辅助治疗, 并作为单药用于术后辅助治疗, 故在此以其为代表进行表述。KEYNOTE-522<sup>[12]</sup> 是一项 III 期临床试验, 该试验将之前未接受治疗的 II~III 期 TNBC 患者随机(2:1)分为派姆单抗联合化疗组和安慰剂联合化疗组接受新辅助治疗。2 组化疗均使用紫杉醇+卡铂序贯多柔比星+环磷酰胺, 试验组加用派姆单抗(每个周期 200 mg, 每 3 周为 1 个周期, 共 4 个周期), 对照组则以同样方法使用

安慰剂;手术后患者继续接受 9 个周期的辅助性派姆单抗(或安慰剂)治疗,主要研究终点是意向治疗(intention-to-treat,ITT)人群的 pCR 率和 EFS 率。结果显示,在第 1 次中期分析中,最初的 602 例患者新辅助治疗联合派姆单抗较单纯新辅助治疗可显著提高 ITT 中的 pCR 率(64.8% vs 51.2%)。最新的研究结果中,随访 1 174 例患者 37 个月,派姆单抗组的 3 年 EFS 率相比安慰剂组提高了 7.7%(84.5% vs 76.8%)。TNBC 作为乳腺癌亚型中预后极差的一种类型,尽管使用了以蒽环类和紫杉类为基础的新辅助治疗这一标准治疗策略,但与其他乳腺癌亚型相比,其总生存期(overall survival,OS)仍然较短。在这一背景下,KEYNOTE-522<sup>[12]</sup>研究了新辅助治疗联合派姆单抗对 II~III 期 TNBC 患者 pCR 率和 EFS 率的影响,结果显示出明显的临床获益,提示新辅助治疗联合 ICIs 这一治疗策略的巨大临床潜力。值得注意的是,PD-L1 阳性和 PD-L1 阴性患者的 pCR 获益相似(15.0%),表明无论 PD-L1 水平如何,新辅助治疗联合派姆单抗均可使早期、局部晚期 TNBC 患者受益。这一点与晚期 TNBC 患者中只有 PD-L1 阳性者获益于阿替利珠单抗(Atezolizumab)不同。此外,派姆单抗联合治疗虽然显著提高了患者的 pCR 率和 EFS 率,但相应的毒性也增加了,不良事件发生率也有一定程度增加(77.1% vs 73.3%)。

## 2.2 ICIs 联合靶向治疗

研究发现 PARP 抑制剂与 ICIs 具有相互协同作用<sup>[17]</sup>。PARP 抑制剂通过抑制 DNA 修复产生 DNA 损伤,增加肿瘤突变负荷,并且能够上调 PD-L1 表达,从而增强 ICIs 的反应率,因此为 PD-1/PD-L1 ICIs 联合 PARP 抑制剂这一治疗策略提供了理论基石。研究显示,PD-L1 抑制剂联合 PARP 抑制剂对早期、局部晚期 TNBC 的疗效强于单独使用这 2 种药物<sup>[18]</sup>。I-SPY2 研究<sup>[19]</sup>报告了抗 PD-L1 药物度伐利尤单抗(Durvalumab)、PARP 抑制剂奥拉帕利和紫杉醇联合多柔比星/环磷酰胺作为 II/III 期 TNBC 新辅助治疗的阳性结果,与单纯化疗相比,ICIs、PARP 抑制剂与化疗联合组的 pCR 从 27.0% 提高到 47.0%,提示度伐利尤单抗联合紫杉醇、奥拉帕利的组合应用前景广阔。

随着越来越多的靶向药物面世,探索 ICIs 联合靶向治疗将是未来研究的一大方向。例如,ICIs 联合 MEK 抑制剂的治疗新策略正在研究中。这是由于 TNBC 患者中丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)信号通路高度激活,参与调节肿瘤组织中肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte,TIL)的浸润水平,而后者与 TNBC 的预后密切相关。低水平 TIL 的早期 TNBC 患者易出现浸润性导管瘤,而高水平 TIL 的 TNBC 患者则有

更好的 pCR 率、OS 和无病生存率(disease-free survival,DFS),且其值会与 TIL 浸润水平呈正相关<sup>[20-21]</sup>,故抑制 MAPK 下游的 MEK,并且联合 ICIs 这一治疗策略具有巨大潜力。

## 3 晚期 TNBC 治疗现状

晚期 TNBC 的治疗方式包括化疗、靶向治疗和免疫治疗等。

全身化疗仍是晚期 TNBC 的主要治疗方式。第四届欧洲肿瘤学院(European School of Oncology,ESO)-欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology,ESMO)晚期乳腺癌国际共识指南建议将单药序贯化疗作为晚期乳腺癌的首选,联合治疗主要用于病情快速进展、严重内脏转移或快速控制症状等情况<sup>[22]</sup>。

蒽环类和紫杉类化疗被大多数指南推荐为晚期 TNBC 的一线治疗方案,如 2022 CSCO 乳腺癌年会将晚期 TNBC 分为紫杉类敏感和紫杉类失败 2 层。对于紫杉类敏感层,I 级推荐为单药紫杉类或联合治疗,前者包括白蛋白紫杉醇、多西他赛和紫杉醇,后者包括 TX(紫杉类+卡培他滨)和 GT(吉西他滨+紫杉醇)和 TP 方案;而对于紫杉类失败层,I 级推荐的单药治疗改为艾立布林、长春瑞滨、吉西他滨或卡培他滨,联合治疗方案改为 NP(长春瑞滨+顺铂/卡铂)、GP(吉西他滨+顺铂或卡铂)和 NX 方案(长春瑞滨+卡培他滨),或者优替德隆+卡培他滨。

常规化疗药物无反应者,则需优化现有化疗方案。研究表明优替德隆联合卡培他滨治疗晚期 TNBC 的中位 PFS(median PFS,mPFS)相比卡培他滨单药治疗提高了 4.2 个月,客观缓解率(objective response rate,ORR)提高了 18.9%<sup>[23]</sup>。CBCSG006 研究<sup>[24]</sup>结果显示,GP 方案作为转移性 TNBC(metastatic TNBC,mTNBC)的一线疗法时,其疗效优于 GT 方案,mPFS 延长了 1.2 个月(7.7 vs 6.5 个月)。而 GAP 研究(NCT02546934)结果则显示,与 GP 方案相比,白蛋白紫杉醇联合顺铂(AP)方案可更进一步延长患者 PFS(9.9 vs 7.5 个月)<sup>[25]</sup>。

靶向治疗药物主要是 PARP 抑制剂。奥拉帕利对 BRCA1/2 突变的晚期乳腺癌患者显示出良好的临床效益<sup>[26]</sup>。已上市的 6 款 PARP 抑制剂中,只有奥拉帕利和他拉唑帕利被批准用于种系 BRCA 突变或者 HER2 阴性的转移性乳腺癌。近几年,AKT 抑制剂、雄激素受体(androgen receptor,AR)抑制剂等也对晚期 TNBC 显示出一定的治疗前景。AKT 是 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的重要成员,TNBC 中该通路过度激活<sup>[27]</sup>。研究证明 AKT 抑制剂帕他色替(Ipatasertib)或卡帕塞替尼(Capivasertib)联合紫杉醇

作为晚期 TNBC 一线治疗具有临床效益<sup>[28-29]</sup>。LOTUS 研究结果显示,帕他色替+紫杉醇组相对于安慰剂+紫杉醇组,其 mOS 提高了 8.9 个月(25.8 vs 16.9 个月),1 年 OS 提高了 15.0% (83.0% vs 68.0%)<sup>[30]</sup>。靶向 AR 是治疗晚期 TNBC 的新策略,如恩杂鲁胺对 AR 阳性的晚期 TNBC 的临床获益率 (clinical benefit rate, CBR) 为 35.0%, mPFS 为 3.3 个月<sup>[31]</sup>。

#### 4 晚期 TNBC ICI 治疗的研究进展

晚期 TNBC 一直是乳腺癌领域治疗难题。既往治疗均依赖化疗,近几年 ICI 联合化疗已经在新辅助治疗和解救性治疗中有了新的突破,为改善 TNBC 患者的预后提供了更有效的治疗策略。

##### 4.1 ICI 单药治疗

ICI 单药治疗对于晚期 TNBC 有效,但有效率差异很大。作为一线疗法,派姆单抗在 PD-L1 阳性亚组的 ORR 为 18.5%<sup>[32]</sup>,阿替利珠单抗的 ORR 为 24.0%<sup>[33]</sup>,但阿替利珠单抗单药作为二线疗法时,其 ORR 仅 6.0%<sup>[33]</sup>。因此,尽管 ICI 单药有一定效果,但仍不理想,需要联合方案才能有更好的疗效。

##### 4.2 ICI 联合化疗

IMpassion130<sup>[3]</sup> 是一项 III 期临床研究,评估阿替利珠单抗联合白蛋白紫杉醇对局部晚期或 mTNBC 患者的疗效。患者随机分配(1:1)接受阿替利珠单抗(840 mg)或安慰剂( $d_1, d_{15}$ , 28 d 为 1 个周期)+白蛋白紫杉醇(100 mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴入,  $d_1, d_8, d_{15}$ )治疗,直至疾病进展或毒性无法耐受,观察终点是 ITT 人群和 PD-L1 阳性患者人群的 OS 和 PFS。PD-L1 阳性 mTNBC 患者中,安慰剂组 mOS 为 18.0 个月,而阿替利珠单抗联合治疗组的 mOS 为 25.0 个月,提高了 7.0 个月,临床获益显著;而在 ITT 人群中,试验组和对照组之间的 OS 差异无统计学意义(21.0 vs 18.7 个月)。研究说明了该联合治疗对 PD-L1 阳性 mTNBC 患者具有显著临床效果。基于此,2019 年, FDA 加速批准了阿替利珠单抗+白蛋白紫杉醇作为 PD-L1 $\geq 1\%$  的局部晚期或 mTNBC 的一线治疗。

派姆单抗在 TNBC 的新辅助研究中展现出非常大的潜力。既往有关派姆单抗在 mTNBC 临床研究包括 KEYNOTE-012<sup>[32]</sup>、086A<sup>[34]</sup>、086B<sup>[35]</sup> 和 119<sup>[36]</sup> 研究等,研究发现, mTNBC 中 ORR 为 5%~10%, 特别在 PD-L1 阳性的患者中, ORR 达到 20% 左右,派姆单抗显示可控的毒性。

KEYNOTE-355 研究<sup>[37]</sup> 旨在评估派姆单抗+化疗(紫杉类,或吉西他滨+卡铂)对比安慰剂+化疗(同前)用于 mTNBC 的疗效和安全性。预设的分层因素包括化疗类型(紫杉类 vs 吉西他滨/卡铂)、PD-L1 状

态[联合阳性分数(combined positive score, CPS) $\geq 1$  或 CPS $< 1$ ]和既往是否接受同类型辅助治疗或新辅助治疗。研究采用双重主要终点:不同 PD-L1 表达水平人群(CPS $\geq 10$  和 CPS $\geq 1$ )和 ITT 人群 PFS 和 OS。结果显示,在 CPS $\geq 10$  的患者中,与单独化疗组相比,派姆单抗+化疗组的 mPFS 显著提高,为 4.1 个月(9.7 vs 5.6 个月);在 CPS $\geq 1$  的患者中,派姆单抗组相比单独化疗组的 mPFS 提高了 2.0 个月(7.6 vs 5.6 个月)。即派姆单抗联合化疗在 CPS $\geq 10$  的人群中获益最为显著,且在 CPS $\geq 1$  的患者中,其获益趋势也非常明显。该研究进一步证明 mTNBC 患者中 PD-L1 高表达者对派姆单抗联合化疗的临床获益显著,且其临床获益程度与 PD-L1 的表达水平呈正相关。基于此,派姆单抗联合化疗于 2020 年获得了 FDA 的加速批准,用于局部复发、无法手术或 mTNBC 患者的治疗。

与 IMpassion130<sup>[3]</sup> 相比较, KEYNOTE-355<sup>[37]</sup> 将 PD-L1 阳性进一步细分为 CPS $\geq 1$  和 CPS $\geq 10$  2 种情况进行亚组分析,而 IMpassion 130<sup>[3]</sup> 没有根据 PD-L1 阳性百分比进一步分层。在这一点上 KEYNOTE-355<sup>[37]</sup> 显示出更大的临床指导价值,即 PD-L1 阳性的细分有利于筛选出派姆单抗治疗的获益优势人群, CPS $\geq 10$  的 mTNBC 患者更容易从派姆单抗的治疗中获益。

##### 4.3 ICI 联合靶向治疗

研究显示,阿替利珠单抗联合帕他色替(AKT 抑制剂)、紫杉醇治疗晚期 TNBC 的有效率高达 73.0%<sup>[38]</sup>。一项 IB 期研究(NCT03945604)评估了 PD-1 抑制剂卡瑞利珠单抗(Camrelizumab)联合血管内皮生长因子受体-2 抑制剂阿帕替尼(Apatinib)、PARP 抑制剂氟唑帕利(Fuzuloparib)应用于复发性或 mTNBC 患者的耐受性、安全性和初步抗肿瘤活性,结果显示,共纳入的 32 例患者疾病控制率为 62.1%, mPFS 为 5.2 个月, 12 个月 OS 为 64.2%, 未观察到剂量限制性毒性,最常见的 $\geq 3$  级治疗相关不良事件为白细胞计数降低(20.7%)<sup>[39]</sup>。故该联合治疗方案在复发或 mTNBC 患者中显示出可控的安全性和初步的抗肿瘤活性,但因为样本量有限,所以其抗肿瘤活性有待更多的临床研究提供结果。

最经典的 PARP 抑制剂与 ICI 联合的临床研究是 MEDIOLA 研究<sup>[40]</sup> 和 TOPACIO 研究<sup>[41]</sup>, 2 项研究均显示二者联合治疗对晚期 TNBC 的疗效高于二者单独的疗效。MEDIOLA 研究<sup>[40]</sup> 评估了 PARP 抑制剂(奥拉帕利)联合度伐利尤单抗(Durvalumab)在 BRCA 突变 HER2 阴性转移性乳腺癌患者中的疗效和安全性,结果显示联合用药后 ORR 为 63%, mPFS 为 9.2 个月, mOS 达 21.5 个月。TOPACIO 研究<sup>[41]</sup> 旨在通过联合 PARP 抑制剂(尼拉帕利)和抗 PD-1(派

姆单抗)改善铂耐药及 PARP 抑制剂单药疗效欠佳的晚期 TNBC 患者的预后,结果显示,联合用药后 ORR 可达 23.0%。因此,ICIs 联合靶向治疗的疗效更显著,尤其对有靶点的患者如 *BRCA* 突变者,或者耐药患者,选择 ICIs 联合靶向治疗可使患者获益更显著。

#### 4.4 ICIs 联合放疗和基因治疗

原位病毒基因治疗是通过腺病毒介导单纯疱疹病毒胸苷激酶(Adenovirus/herpes simplex virus thymidine kinase, Adv/HSV-tk)的表达并联合伐昔洛韦实现的。最近一项单臂、开放的 II 期临床研究,评估了派姆单抗联合立体定向放疗、原位病毒基因治疗对转移性 TNBC(mTNBC)的疗效<sup>[42]</sup>。28 例 mTNBC 患者接受 Adv/HSV-tk ( $5 \times 10^{11}$  病毒颗粒)瘤内注射,并在注射处定向放射治疗,然后每 3 周联合应用派姆单抗 200 mg。结果显示,CBR 共 6 例(21.4%),其中完全缓解 2 例(7.1%),部分缓解 1 例(3.6%),疾病稳定 3 例(10.7%);mOS 为 14.7 个月,而 mTNBC 总人群的 mOS 为 6.6 个月,故获益患者的 mOS 增加了 2 倍以上。该研究的亮点在于 ICIs 不仅联合了放疗,还联合了基因治疗,结果显示 mTNBC 患者获益趋势明显。尽管样本量有限,其抗肿瘤活性还有待其他研究支持,但其为 mTNBC 患者的解救治疗提供了新思路。

### 5 TNBC ICIs 治疗的挑战

ICIs 是 TNBC 治疗的新选择,临床疗效显著,但仍存在一些挑战。首先,过度激活免疫系统会导致系统毒性,即免疫相关不良事件(immune-related adverse event, irAE)。轻者表现为流感样症状、疲劳、疼痛等;重者损害多个器官,如重症肺炎,免疫诱导的结肠炎、肝炎,垂体功能低下等<sup>[43]</sup>。本研究对各期 TNBC 的 ICIs 治疗现状与研究进展的综述都是基于 ICIs 联合其他治疗,如化疗、靶向治疗、放疗等,与显著提高的临床获益结果一致的是,相应的 irAE 发生率也有一定的增加,如何平衡两者关系是 ICIs 联合治疗策略的一大挑战。其次,因 PD-1/PD-L1 ICIs 已成为治疗 TNBC 的重要方法,并且目前报道的用于预测其临床疗效的标志物主要是 PD-L1,故本研究主要讨论 PD-L1 的检测方法与挑战。其检测方法有免疫组织化学技术(immunohistochemistry, IHC)、RNAscope 技术、酶联免疫吸附测定、免疫荧光定量和流式细胞术等,以 IHC 为主。常用于 TNBC PD-L1 表达的检测抗体有 SP142、22C3 和 E1L3N 等。几项比较乳腺癌中 IHC PD-L1 抗体的研究发现,SP263、28-8 和 22C3 三者的结果一致性较高<sup>[44]</sup>,SP142 一致性较低。但因阿替利珠单抗联合白蛋白紫杉醇方案已被 FDA 批准用于 PD-L1 阳性的晚期 TNBC 患者,考虑到抗 PD-L1 (SP142)单克隆抗体试剂〔VENTANA PD-L1

(SP142) Assay〕常被用于阿替利珠单抗伴随诊断检测,故 SP142 抗体检测 PD-L1 可能成为主流;而 E1L3N 抗体的非平台依赖型(即不依赖 DAKO 或 Ventana 检测平台,实验室中即可测定)和非特定药物联系性(即不与特定药物伴随诊断检测)的特征也将使之广泛应用。RNAscope 技术是一项新型原位杂交技术,且具有 RNA 分子标志物呈现可视化的特点。李莹莹等<sup>[45]</sup>比较了其 IHC 测定非特殊型浸润性乳腺癌中 PD-L1 表达,2 种方法结果几乎一致,提示该技术可用于 TNBC PD-1/PD-L1 mRNA 的筛查。但 PD-L1 检测仍存在问题:(1)检测技术存在不同的检测抗体、平台、阳性标准未统一的状况;(2)肿瘤内 PD-L1 表达的空间和时间异质性;(3)检测对象不同,如免疫浸润细胞与肿瘤细胞、陈旧标本与新鲜标本、原发灶与转移灶等。此外,ICIs 另一大研究热点细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)抑制剂,虽然其在治疗 TNBC 取得了一定进展,如一项以替西木单抗(Tremelimumab)为单一疗法的研究显示,12 例 TNBC 患者的 ORR 为 8.3%,mOS 为 12.9 个月<sup>[46]</sup>,但迄今为止,CTLA-4 抑制剂单药治疗尚未被认为是 TNBC 的可行一线疗法。另外,其他免疫检查点分子正在进行临床研究,需要更多的努力以对其进行深入理解。如免疫抑制蛋白唾液酸结合 Ig 样凝集素-15(Siglec-15),在很多人类癌组织中过表达,它与 PD-L1 存在结构同源性。一些临床试验如 NCT03665285<sup>[47]</sup>,对晚期实体瘤患者使用抗 Siglec-5 单克隆抗体 NC318 以探究 Siglec-15 作为新型免疫抑制剂的可能性。此外,T 细胞 Ig 和 ITIM 结构域、淋巴细胞活化基因 3、T 细胞免疫球蛋白和黏蛋白结构域蛋白 3 也是令人瞩目的免疫抑制靶点的研究方向。最后,传统的 ICIs 作为单抗被递送,存在激活自我反应性 T 细胞的风险,并且 irAE 的发生率在 ICIs 联合疗法中可能增加。纳米粒子被认为是克服现有 ICIs 疗法局限性的希望,因为它们能在实体瘤中积聚,减少对重要器官的毒性,并提高治疗指数。但某些纳米粒子,如金纳米粒子,可以导致血管壁形成微米大小的缝隙,使癌细胞进入血管系统,增加转移的风险。

#### 结语与展望

回顾已有临床研究,本研究对 ICIs 治疗早期、局部晚期和晚期 TNBC 的现状与挑战进行了总结:ICIs 联合其他治疗如化疗、放疗、靶向治疗等,对早期、局部晚期和晚期 TNBC 均显示出良好的应用前景,为改善 TNBC 患者的预后提供了更有效的治疗策略。但仍然面临着如减少 irAE、PD-L1 检测方法存在的缺陷、CTLA-4 等其他免疫检查点分子的研究亟待深入、

ICIs 作为单抗被递送的局限性等诸多问题的挑战,亟待后续的研究提供更有利的证据和参考,为更多患者带来临床获益。

利益冲突 无

#### 参考文献

- [1] Trapani D, Ginsburg O, Fadelu T, et al. Global challenges and policy solutions in breast cancer control[J]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 104: 102339.
- [2] Zagami P, Carey LA. Triple negative breast cancer: pitfalls and progress[J]. *NPJ Breast Cancer*, 2022, 8(1): 95.
- [3] Schmid P, Rugo HS, Adams S, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(1): 44-59.
- [4] Chaudhary LN. Early stage triple negative breast cancer: management and future directions[J]. *Semin Oncol*, 2020, 47(4): 201-208.
- [5] Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(10): 1541-1557.
- [6] Peto R, Davies C, Godwin J, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials[J]. *Lancet*, 2012, 379(9814): 432-444.
- [7] Yau C, Osdoit M, van der Noordaa M, et al. Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: a multicentre pooled analysis of 5161 patients[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(1): 149-160.
- [8] 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.
- [9] Li Y, Zhang HJ, Merkher YL, et al. Recent advances in therapeutic strategies for triple-negative breast cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 121.
- [10] Loibl S, O'Shaughnessy 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.
- [11] Zhu YX, Zhu XD, Tang CJ, et al. Progress and challenges of immunotherapy in triple-negative breast cancer[J]. *Biochim Biophys Acta, Rev Cancer*, 2021, 1876(2): 188593.
- [12] 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.
- [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] Nanda R, Liu MC, Yau C, et al. Effect of pembrolizumab plus neoadjuvant chemotherapy on pathologic complete response in women with early-stage breast cancer: an analysis of the ongoing phase 2 adaptively randomized I-SPY2 trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(5): 676-684.
- [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] Gianni L, Huang CS, Egle D, et al. Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple-negative, early high-risk and locally advanced breast cancer: NeoTRIP Michelangelo randomized study[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(5): 534-543.
- [17] Catalano M, Francesco Iannone L, Cosso F, et al. Combining inhibition of immune checkpoints and PARP: rationale and perspectives in cancer treatment[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2022, 26(11): 923-936.
- [18] Jiao S, Xia W, Yamaguchi H, et al. PARP inhibitor upregulates PD-L1 expression and enhances cancer-associated immunosuppression[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(14): 3711-3720.
- [19] Pusztai L, Yau C, Wolf DM, et al. Durvalumab with olaparib and paclitaxel for high-risk HER2-negative stage II/III breast cancer: results from the adaptively randomized I-SPY2 trial[J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(7): 989-998.
- [20] Gao GX, Wang ZH, Qu X, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 179.
- [21] Park JH, Lee HJ, Lee SB, et al. Intrinsic prognostic impact of tumor-infiltrating lymphocytes in systemically untreated patients with early-stage triple-negative breast cancer[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(6): 3111-3119.
- [22] Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (abc 4) ? [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(8): 1634-1657.
- [23] Zhang P, Sun T, Zhang QY, et al. Utidelone plus capecitabine versus capecitabine alone for heavily pretreated metastatic breast cancer refractory to anthracyclines and taxanes: a multicentre, open-label, superiority, phase 3, randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3): 371-383.
- [24] 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.
- [25] Wang BY, Sun T, Zhao YN, et al. A randomized phase 3 trial of gemcitabine or nab-paclitaxel combined with cisplatin as first-line treatment in patients with metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4025.
- [26] 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(17): 1700.

- [27] Imyanitor EN, Kuligina ES. Systemic investigations into the molecular features of bilateral breast cancer for diagnostic purposes [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2020, 20(1): 41-47.
- [28] Shi Z, Wulfskuhle J, Nowicka M, et al. Functional mapping of AKT signaling and biomarkers of response from the FAIRLANE trial of neoadjuvant ipatasertib plus paclitaxel for triple-negative breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(5): 993-1003.
- [29] Schmid P, Abraham J, Chan S, et al. Capivasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer: the pakt trial [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(5): 423-433.
- [30] Dent R, Oliveira M, Isakoff SJ, et al. Final results of the double-blind placebo-controlled randomized phase 2 LOTUS trial of first-line ipatasertib plus paclitaxel for inoperable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2021, 189(2): 377-386.
- [31] Traina TA, Miller K, Yardley DA, et al. Enzalutamide for the treatment of androgen receptor-expressing triple-negative breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(9): 884-890.
- [32] Nanda R, Chow LQ, Dees EC, et al. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: phase I b KEYNOTE-012 study [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(21): 2460-2467.
- [33] Emens LA, Cruz C, Eder JP, et al. Long-term clinical outcomes and biomarker analyses of atezolizumab therapy for patients with metastatic triple-negative breast cancer: a phase 1 study [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(1): 74-82.
- [34] 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.
- [35] Adams S, Loi S, Toppmeyer D, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously untreated, PD-L1-positive, metastatic triple-negative breast cancer: cohort B of the phase II KEYNOTE-086 study [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(3): 405-411.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] Franzoi MA, Romano E, Piccart M. Immunotherapy for early breast cancer: too soon, too superficial, or just right? [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(3): 323-336.
- [39] Zhang QY, Shao B, Tong ZS, et al. A phase I b study of camrelizumab in combination with apatinib and fuzuloparib in patients with recurrent or metastatic triple-negative breast cancer [J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 321.
- [40] Domchek SM, Postel-Vinay S, Im SA, et al. Olaparib and durvalumab in patients with germline brca-mutated metastatic breast cancer (MEDIOLA): an open-label, multicentre, phase 1/2, basket study [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(9): 1155-1164.
- [41] 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.
- [42] Sun K, Xu YT, Zhang LC, et al. A phase 2 trial of enhancing immune checkpoint blockade by stereotactic radiation and in situ virus gene therapy in metastatic triple-negative breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(20): 4392-4401.
- [43] Mina LA, Lim S, Bahadur SW, et al. Immunotherapy for the treatment of breast cancer: emerging new data [J]. *Breast cancer (Dove Medical Press)*, 2019, 11: 321-328.
- [44] Karnik T, Kimler BF, Fan F, et al. PD-L1 in breast cancer: comparative analysis of 3 different antibodies [J]. *Hum Pathol*, 2018, 72: 28-34.
- [45] 李莹莹, 董丽儒, 王欣, 等. RNAscope 技术对非特殊型浸润性乳腺癌中 PD-1、PD-L1 表达分析的应用 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2018, 34(8): 918-921.
- [46] Sharma P, Sohn J, Shin SJ, et al. Efficacy and tolerability of tremelimumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma patients who have failed first-line platinum-based chemotherapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(1): 61-70.
- [47] Poh A. Siglec-15, an attractive immunotherapy target [J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(1): 7-8.

收稿日期: 2023-03-01 修回日期: 2023-04-13 本文编辑: 王海娟

#### 【本文文献著录格式】

蒋飘, 姚伟荣, 沈庆林. 三阴性乳腺癌免疫检查点抑制剂的治疗现状与挑战 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2023, 30(17): 1062-1068.

DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2023.17.08