

· 论 著 ·

三阴性乳腺癌含免疫检查点抑制剂 治疗方案的Ⅲ期临床研究解析

李萍¹, 朱程君¹, 孙月¹, 朱传东², 张建³, 管晓翔¹

1. 南京医科大学第一附属医院肿瘤科, 江苏 南京 210029; 2. 南京中医药大学附属南京医院肿瘤科, 江苏 南京 210003;
3. 南京医科大学第一附属医院普外科, 江苏 南京 210029

摘要: **目的** 解析三阴性乳腺癌(TNBC)含免疫检查点抑制剂治疗方案的Ⅲ期临床研究。**方法** 检索美国临床试验注册中心(ClinicalTrials.gov)有关 TNBC 含免疫检查点抑制剂治疗方案的Ⅲ期临床研究,时间截至 2021 年 12 月。**结果** 共检索相关Ⅲ期临床研究 17 项,其中程序性细胞死亡受体 1(PD-1)相关研究 7 项(帕博利珠单抗 5 项+卡瑞利珠单抗 2 项),程序性细胞死亡受体-配体 1(PD-L1)相关研究 10 项(阿替利珠单抗 9 项+Avelumab 1 项)。单臂研究 1 项,随机对照研究 16 项。17 项研究中仅 2 项研究 NCT02425891 (IMpassion130)和 NCT02555657 (KEYNOTE-119)已全部完成,6 项研究仍在招募中,另外 9 项研究尚未完成,但不再招募患者。截至目前,共有 6 项研究已公布初步或更新的研究结果。IMpassion130 研究结果显示,一线阿替利珠单抗联合紫杉醇(白蛋白结合型)治疗能够显著改善全部 TNBC 患者的无进展生存(PFS)和 PD-L1 阳性患者的总生存(OS)。同样,KEYNOTE-355 研究发现一线帕博利珠单抗联合化疗对联合阳性评分(CPS)≥10 患者的 PFS 有显著改善。但 KEYNOTE-119 和 IMpassion131 研究分别揭示二线或三线单药帕博利珠单抗及一线阿替利珠单抗联合普通紫杉醇未能改善患者的 PFS 和或 OS。IMpassion031 和 KEYNOTE-522 研究表明在早期 TNBC 中,阿替利珠单抗或帕博利珠单抗联合紫杉类和蒽环类化疗的新辅助治疗能够显著提高患者的病理完全缓解(pCR)且总体安全性较好。**结论** 含免疫检查点抑制剂联合治疗方案在早期、局部晚期和/或转移 TNBC 中均显示出一定的临床获益,但最佳联合方案和目标人群的选择仍需进一步研究证实。

关键词: 三阴性乳腺癌; 免疫检查点抑制剂; Ⅲ期临床研究; 程序性细胞死亡受体 1; 程序性细胞受体-配体 1; 阿替利珠单抗; 帕博利珠单抗; 卡瑞利珠单抗

中图分类号: R737.9 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2022)09-1205-06

Analysis of phase III clinical trial of immune checkpoint inhibitor in triple-negative breast cancer

LI ping*, ZHU Cheng-jun, SUN Yue, ZHU Chuan-dong, ZHANG Jian, GUAN Xiao-xiang

* Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China

Corresponding author: GUAN Xiao-xiang, E-mail: xguan@njmu.edu.cn

Abstract: Objective To analyze the phase III clinical study of immune checkpoint inhibitor in triple-negative breast cancer (TNBC). **Methods** The related data from ClinicalTrials.gov until December 2021 was searched. **Results** A total of 17 relevant studies were collected, including 7 PD-1-related studies (Pembrolizumab×5+Camrelizumab×2) and 10 PD-L1-related studies (Atezolizumab×9+Avelumab×1), including 1 single-arm study and 16 randomized controlled studies. Of which only 2 studies [NCT02425891 (IMpassion130) and NCT02555657 (KEYNOTE-119)] had been completed, 6 studies were still recruiting, and the other 9 studies had not been completed but no longer recruiting. So far, a total of 6 studies had preliminary or updated results. IMpassion130 showed that first-line Atezolizumab combined with Nab-Paclitaxel significantly improve PFS in all TNBC patients and OS in PD-L1 positive

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.09.005

基金项目: 江苏省社会发展重点项目—临床前沿技术 (BE2021741)

通信作者: 管晓翔, E-mail: xguan@njmu.edu.cn

出版日期: 2022-09-20

patients. Similarly results were observed in KEYNOTE-355. Different from the above two studies, KEYNOTE-119 and IMpassion131 revealed that both second-line or third-line single-agent Pembrolizumab and first-line Atezolizumab combined with Paclitaxel did not improve PFS and/or OS in patients. IMpassion031 and KEYNOTE-522 showed that neoadjuvant therapy with Atezolizumab or Pembrolizumab combined with Taxane and Anthracycline significantly improve pCR (pathological complete response) in early-stage TNBC. Compared with placebo group, immunotherapy in combination with chemotherapy was safety. **Conclusion** Combination of immune checkpoint inhibitors has certain clinical significance in early, locally advanced and/or metastatic TNBC, but the choice of optimal combination regimen and population still needs to be further confirmed by more large-sample studies in the future.

Keywords: Triple negative breast cancer; Immune checkpoint inhibitor; Phase III clinical study; PD-1; PD-L1; Atezolizumab; Pembrolizumab; Camrelizumab

Fund program: Jiangsu Social Development Key Project-Clinical Frontier Technology (BE2021741)

三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 的定义是肿瘤细胞表面雌激素受体 (ER)、孕激素受体 (PR) 以及人表皮生长因子受体 2 (HER2) 的表达均为阴性。与乳腺癌的其他亚型相比, TNBC 侵袭性强, 容易复发, 预后较差^[1-2]。在 IMpassion130 临床研究之前, 包括紫杉类或铂类药物在内的化疗仍然是晚期或转移性 TNBC 的标准一线治疗方案。其他可选择的药物包括贝伐珠单抗和聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (PARP) 抑制剂 (适用于 BRCA 突变) 等。随着免疫检查点抑制剂在其他类型肿瘤中的广泛研究及显著疗效, 相关研究发现 TNBC 中与疗效和预后相关的程序性细胞死亡受体-配体 1 (PD-L1) 的表达升高^[3]、肿瘤浸润淋巴细胞 (TILs) 增加^[4-5], 包括程序性细胞死亡受体 1 (PD-1)、PD-L1 在内的免疫检查点抑制剂在 TNBC 中的临床研究大量开展。随机对照临床试验 (RCT) 一般被认为是评价药物安全性和有效性的金标准, 因此, 从循证医学的临床证据和临床实际需求出发, 本文主要针对 TNBC 含免疫检查点抑制剂治疗方案的 III 期临床研究进行解析。

1 资料与方法

1.1 文献检索 检索 <https://clinicaltrials.gov/> 网站有关 TNBC 含免疫检查点抑制剂治疗方案的 III 期临床研究, 时间截至 2021 年 12 月。

1.2 纳入标准 (1) 年龄 > 18 周岁; (2) 早期高复发风险或晚期转移性、组织学证实的 TNBC; (3) 对于不能手术的局部晚期或转移性 TNBC, 既往没有化疗或靶向系统治疗; (4) 有资格接受方案中规定的药物治疗 (比如没有快速临床进展、没有威胁生命的内脏转移, 或需要症状和/或疾病快速控制); (5) 提供足够的组织标本及一定数量未染色的载玻片以及记录 ER、PR 和 HER2 阴性的相关病理报告; (6) 美国东部肿瘤合作组 (ECOG) 评分 0 或 1; (7) 肿瘤评估

使用实体瘤疗效评价标准 1.1 版 (RECIST v1.1); (8) 足够的血液学和器官功能检查。

1.3 排除标准 (1) 已知的中枢神经系统 (CNS) 疾病, 经治疗的无症状 CNS 转移灶; (2) 软脑膜疾病; (3) 怀孕或哺乳; (4) 自身免疫病史; (5) 入组前 5 年内有其他恶性肿瘤病史, 转移或死亡风险可忽略不计的患者除外; (6) 既往有同种异体干细胞或实体器官移植; (7) 人类免疫缺陷病毒检测呈阳性; (8) 活动性乙型肝炎、丙型肝炎或肺结核; (9) 方案规定时间内接受减毒活疫苗; (10) 既往接受过免疫检查点抑制剂的治疗。

2 结果

共检索相关 III 期临床研究 17 项, 其中 PD-1 相关研究 7 项 [帕博利珠单抗 (Pembrolizumab) 5 项 + 卡瑞利珠单抗 (Camrelizumab) 2 项], PD-L1 相关研究 10 项 [阿替利珠单抗 (Atezolizumab) 9 项 + Avelumab 1 项]。见表 1 (有结果)、表 2 (进行中)。单臂研究 1 项, 随机对照研究 16 项。单药研究 3 项, 联合用药研究 14 项, 以联合化疗药物为主。新辅助和/或辅助研究 8 项, 主要研究终点为病理完全缓解 (pCR)、无事件生存 (EFS)、不良事件 (AE)、无病生存 (DFS)。局部晚期或转移研究 9 项, 主要研究终点为无进展生存 (PFS)、总生存 (OS)、AE。18 项研究中仅 NCT02425891 (IMpassion130) 和 NCT02555657 (KEYNOTE-119) 已全部完成, 6 项研究仍在招募中, 另外 9 项研究尚未完成, 但不再招募患者。

截至 2021 年 12 月, 累计共有 6 项研究已公布初步或更新的研究结果。IMpassion130 研究结果显示, 一线阿替利珠单抗联合纳米白蛋白结合紫杉醇治疗能够显著改善全部 TNBC 患者的 PFS 和 PD-L1 阳性患者的 OS^[6]。同样, KEYNOTE-355 研究发现一线帕博利珠单抗联合化疗对联合阳性评分 (CPS) ≥

10 患者的 PFS 具有显著改善。而 KEYNOTE-119 和 IMpassion131 研究分别揭示二线或三线单药帕博利珠单抗及一线阿替利珠单抗联合普通紫杉醇未能改善患者的 PFS 和或 OS。IMpassion031 和 KEYNOTE-522 研究表明在早期 TNBC 中,阿替利珠单

抗或者帕博利珠单抗联合紫杉类和蒽环类化疗的新辅助治疗能够显著提高患者的 pCR。与安慰剂组相比,免疫联合治疗的总体安全性较好(表 3、表 4),常见的不良事件包括脱发、恶心、贫血等,免疫相关不良事件包括甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进等。

表 1 PD-1/PD-L1 在 TNBC 治疗中的 III 期临床研究 (有结果^a)
Tab. 1 Phase III clinical trials results with PD-1/PD-L1 in TNBC

临床研究 (参与人数)	研究状态	单药或联合	治疗阶段	入组对象	方案分组	主要研究终点及结果	
NCT02425891 IMpassion130 (n=902)	按计划 已完成	联合	局部晚期 或转移 一线	转移性或无 法手术的 局部晚期	(1) Atezolizumab (840 mg/ Q2W)+Nab-Paclitaxel (2) Placebo+Nab-Paclitaxel	mPFS(月) 所有人:(1) 7.2; (2) 5.5 PD-L1(+):(1) 7.5; (2) 5.3 PD-L1(-):(1) 5.6; (2) 5.6	mOS(月) 所有人:(1) 21.0; (2) 18.7 PD-L1(+):(1) 25.0; (2) 18.0 PD-L1(-):(1) 19.7; (2) 19.6
NCT03125902 IMpassion131 (n=651)	进行中, 不招募	联合	局部晚期 或转移 一线	转移性或无 法手术的 局部晚期	(1) Atezolizumab (840 mg/ Q2W)+Paclitaxel (2) Placebo+Paclitaxel	mPFS(月) 所有人:(1) 5.7;(2) 5.6 PD-L1(+):(1) 6.0;(2) 5.7	
NCT02819518 KEYNOTE-355 (n=847)	进行中, 不招募	联合	复发或转移 一线	局部复发无 法手术或 转移	Part 1: (1) Pembrolizumab (200 mg/ Q3W)+Nab-Paclitaxel (2) Pembrolizumab (200 mg/ Q3W)+Paclitaxel (3) Pembrolizumab (200 mg/ Q3W)+Gemcitabine/Carboplatin Part 2: (1) Pembrolizumab (200 mg/ Q3W)+chemotherapy (2) Placebo+chemotherapy	Part 1: TRAE 所有人:(1) 发生 AE 的患者比例 68.1%; (2) 因 AE 中断研究的患者比例 66.9% Part 2: mPFS(月) 所有人:(1) 7.5;(2) 5.6 CPS≥1:(1) 7.6;(2) 5.6 CPS≥10:(1) 9.7;(2) 5.6	
NCT02555657 KEYNOTE-119 (n=622)	按计划 已完成	单药	转移 二线或三线	mTNBC 一线或二 线系统治 疗后	(1) Pembrolizumab (200 mg, Q3W) (2) Chemotherapy (Capecitabine or Eribulin or Gemcitabine Vrvino- norelbine)	mOS(月) 所有人:(1) 9.9;(2) 10.8 CPS≥10:(1) 12.7;(2) 11.6 CPS≥1:(1) 10.7;(2) 10.2	
NCT03197935 IMpassion031 (n=333)	进行中, 不招募	联合	新辅助	cT2~cT4 cN0~cN3 cM0	(1) Atezolizumab (840 mg/ Q2W)+Nab-Paclitaxel→Atezoli- zumab (840 mg/Q2W) + AC → surgery → Atezolizumab (1 200 mg/Q3W, 11 doses) (2) Placebo + Nab-Paclitaxel → placebo+AC→surgery	pCR 所有人:(1) 58%;(2) 41% PD-L1(+):(1) 69%;(2) 49%	
NCT03036488 KEYNOTE-522 (n=1 174)	进行中, 不招募	联合	新辅助和 辅助	T1c, N1~ N2, T2, N0~N2 T3, N0~N2 T4a~d, N0~N2	(1) Pembrolizumab (200 mg, Q3W)+Paclitaxel (Q1W)+Car- boplatin (Q1W or Q3W) × 4cycles → Pembrolizumab + AC/ EC×4cycles→surgery→Pembrol- izumab×9cycles(Q3W) (2) Placebo (200 mg, Q3W)+ Paclitaxel (Q1W) + Carboplatin (Q1W or Q3W)×4cycles→Pla- cebo + AC/EC × 4cycles → surgery → Placebo × 9cycles (Q3W)	pCR(ypT0/Tis ypN0) 所有人:(1) 64.8%;(2) 51.2% PD-L1(+):(1) 68.9%;(2) 54.9% PD-L1(-):(1) 45.3%;(2) 30.3%	mEFS N/A

注:^a 截至 2021 年 12 月;TNBC 三阴性乳腺癌,mTNBC 转移性三阴性乳腺癌,mPFS 中位无进展生存,mOS 中位总生存,Atezolizumab 阿替利珠单抗,Pembrolizumab 帕博利珠单抗,Paclitaxel 紫杉醇,Nab-Paclitaxel 紫杉醇(白蛋白结合型),Placebo 安慰剂,AC/EC 多柔比星或表柔比星联合环磷酰胺,Capecitabine 卡培他滨,Eribulin 艾立布林,Gemcitabine 吉西他滨,Vinorelbine 长春瑞滨,Carboplatin 卡铂,AE 不良事件,TRAE 治疗相关不良事件,pCR 病理完全缓解,N/A 不适用,Q1W 每一周,Q2W 每二周,Q3W 每三周,ypT0/Tis ypN0 乳腺和腋窝淋巴结无浸润性癌不考虑原位导管癌。

表 2 PD-1/PD-L1 在 TNBC 治疗中的 III 期临床研究(进行中*)
Tab. 2 Ongoing Phase III clinical trials with PD-1/PD-L1 in TNBC

临床研究 (参与人数)	研究状态	单药或 联合	治疗阶段	入组对象	方案分组	主要研究终点
NCT03498716 Impassion030 (n=2 300)	招募中	联合	新辅助和 辅助	可手术的 II ~ III 期 TNBC	(1) Atezolizumab (840 mg/Q2W) + Paclitaxel→Atezolizumab + ddAC/ddEC→sur- gery→Atezolizumab (1 200 mg/Q3W to 1 year) (2) Paclitaxel→ddAC/ddEC→surgery	IDFS
NCT03371017 IMpassion132 (n=572)	招募中	联合	局部晚期或 转移一线	转移性或无法手术 的局部晚期	(1) Atezolizumab (1 200 mg/Q3W) +chemo- therapy (Gemcitabine + Carboplatin or Capecit- abine) (2) Placebo + chemotherapy (Gemcitabine + Carboplatin or Capecitabine)	所有人:OS PD-L1 阳性:OS
NCT04191135 KEYLYNK-009 (n=1 225)	进行中, 不招募	联合	复发或转移 一线	局部复发无法手术 或转移	(1) Pembrolizumab(200 mg/Q3W) +carbopl- atin+ gemcitabine → Pembrolizumab (200 mg/ Q3W) +carboplatin+gemcitabin (2) Pembrolizumab(200 mg/Q3W) +Carbopl- atin + Gemcitabin → Pembrolizumab (200 mg/ Q3W) +Olaparib (300 mg bid)	PFS OS
NCT03281954 (n=1 520)	进行中, 不招募	联合	新辅助和 辅助	(1) 若 N0,则 T2 or T3 (2) 若 cN1 or cN2~ N3,则 T1c, T2, or T3	(1) Paclitaxel + carboplatin + placebo → AC/ EC+placebo→surgery→placebo (2) Paclitaxel + carboplatin + atezolizumab → AC/EC+ atezolizumab →surgery→atezolizumab (1 200 mg/Q3W)	(1) pCR 率 (ypT0/Tis ypN0) (2) EFS
NCT02954874 (n=1 155)	进行中, 不招募	单药	辅助	(1) 新辅助化疗后残 留病灶最大径 ≥1cm 和或 ypN1mi, ypN1-3 (2) 若 ER、PgR 弱 阳性和/或 HER2 临 界状态不能接受抗 HER2 或内分泌治疗	(1) Observation (±Radiotherapy) (2) Pembrolizumab (every 42 days for 52 weeks) ±Radiotherapy	(1) IDFS (2) 疲乏严重程度 (3) 生理机能
NCT02620280 NeoTRIPaPDL1 (n=278)	进行中, 不招募	联合	新辅助	早期高复发风险和 局部晚期或炎性	(1) Carboplatin+Nab-Paclitaxel+Atezolizumab→ surgery→AC or EC or FEC (2) Carboplatin + Nab-Paclitaxel → surgery → AC or EC or FEC	EFS
NCT02926196 A-Brave (n=474)	进行中, 不招募	单药	辅助	高复发风险 (1) 已完成包括手术 和辅助化疗在内的以 治愈为目的的治疗 (2) 已完成包括新 辅助化疗、手术和辅 助化疗在内的以治 愈为目的的治疗	(1) Avelumab (10 mg/kg/Q2W for 52 weeks) (2) Observation	所有人:DFS PD-L1 阳性:DFS
NCT04148911 ELISSAR (n=180)	招募中	单臂 联合	局部晚期或 转移 一线	局部晚期无法手术 或转移	Atezolizumab+Nab-Paclitaxel	(1) 发生 AE ≥3 级的 患者比例; (2) 发生免疫相关 AE ≥2 级的患者比例
NCT04177108 (n=242)	进行中, 不招募	联合	局部晚期或 转移 一线	局部晚期无法手术 或转移	PD-L1(-): (1) Paclitaxel+Atezolizumab+Ipatasertib (2) Paclitaxel+Placebo+Ipatasertib (3) Paclitaxel+placebo+placebo PD-L1(+): (1) Paclitaxel+Atezolizumab+Ipatasertib (2) Paclitaxel+Atezolizumab+placebo	PFS OS
NCT04613674 (n=581)	招募中	联合	新辅助	早期或局部晚期	(1) Camrelizumab+chemotherapy (2) Placebo+chemotherapy	pCR 率(ypT0/Tis ypN0)
NCT04335006 (n=780)	招募中	联合	局部晚期或 转移 一线	局部晚期无法手术 或转移	(1) Carelizumab + Nab-Paclitaxel + Apatinib (Q4W) (2) Carelizumab+Nab-Paclitaxel(Q4W) (3) Nab-Paclitaxel(Q4W)	PFS

注:* 截至 2021 年 12 月;Capecitabine 卡培他滨,Gemcitabine 吉西他滨,Carboplatin 卡铂,Olaparib 奥拉帕利,Atezolizumab 阿替利珠单抗,Paclitaxel 紫杉醇, Nab-Paclitaxel 紫杉醇(白蛋白结合型),Placebo 安慰剂,dd 剂量密集,AC/EC 多柔比星或表柔比星联合环磷酰胺,FEC 氟尿嘧啶+表柔比星+环磷酰胺,ER 雌激素受体,PR 孕激素受体,HER2 人表皮生长因子受体 2,Radiotherapy 放疗,PFS 无进展生存,OS 总生存,EFS 无事件生存,IDFS 无浸润性肿瘤复发生存,Avelumab 阿维鲁单抗,Ipatasertib PI3K/AKT 通路口服抑制剂,Camrelizumab 卡瑞利珠单抗,AE 不良事件,pCR 病理完全缓解,PD-1 程序性细胞死亡受体 1,PD-L1 程序性细胞死亡受体-配体 1,N/A 不适用,Q2W 每二周,Q3W 每三周,Q4W 每四周。

表 3 PD-1/PD-L1 在局部晚期或转移性 TNBC 治疗中的主要不良事件 (Impassion130 和 KEYNOTE-355)**Tab. 3** Adverse events in Phase III clinical trials with PD-1/PD-L1 in locally advanced or metastasis TNBC (Impassion130 and KEYNOTE-355)

不良事件	PD1/PD-L1 联合化疗组 [n=1 015, 例(%)]		安慰剂联合化疗组 [n=718, 例(%)]	
	任何级别	≥3 级	任何级别	≥3 级
常见不良事件				
脱发	442(44)	7(<1)	343(48)	4(<1)
恶心	425(42)	14(1)	275(38)	12(2)
贫血	387(38)	106(10)	234(33)	54(8)
乏力	355(35)	33(3)	263(37)	22(3)
中心粒细胞减少	290(29)	205(20)	139(19)	120(17)
转氨酶升高	151(15)	42(4)	80(11)	22(3)
免疫相关不良事件				
甲状腺功能减退	167(16)	2(<1)	29(4)	0
甲状腺功能亢进	48(5)	2(<1)	9(<1)	0
肺炎	30(3)	8(<1)	1(<1)	0
肠炎	15(1)	3(<1)	7(<1)	1(<1)

表 4 PD-1/PD-L1 在早期 TNBC 治疗中的主要不良事件 (Impassion031 和 KEYNOTE-522)**Tab. 4** Adverse events in Phase III clinical trials with PD-1/PD-L1 in early TNBC (Impassion031 and KEYNOTE-522)

不良事件	PD1/PD-L1 联合化疗组 [n=945, 例(%)]		安慰剂联合化疗组 [n=556, 例(%)]	
	任何级别	≥3 级	任何级别	≥3 级
常见不良事件				
脱发	594(63)	14(1)	349(63)	8(1)
恶心	596(63)	28(3)	358(64)	12(2)
贫血	493(52)	156(17)	279(50)	70(13)
中心粒细胞减少	424(45)	308(33)	242(44)	165(30)
乏力	380(40)	33(3)	211(38)	11(2)
腹泻	298(32)	21(2)	166(30)	6(1)
呕吐	257(27)	20(2)	136(24)	7(1)
转氨酶升高	238(25)	50(5)	131(24)	19(3)
便秘	233(25)	0	136(24)	1(<1)
虚弱	229(24)	28(3)	135(24)	11(2)
皮疹	216(23)	11(1)	101(18)	2(<1)
外周神经病变	191(20)	17(2)	116(21)	9(2)
免疫相关不良事件				
输液相关反应	149(16)	21(2)	54(19)	5(<1)
甲状腺功能减退	118(12)	3(<1)	15(3)	0
甲状腺功能亢进	41(4)	2(<1)	4(<1)	0
严重皮肤反应	34(4)	30(3)	5(<1)	1(<1)
肾上腺功能减退	18(2)	10(1)	1(<1)	0

3 讨论

TNBC 是乳腺癌的一种特殊亚型,治疗方案有限、侵袭性强、预后差。与其他亚型相比,TNBC 由于其较高的免疫原性、肿瘤微环境中富含 TILs 和高水平的 PD-L1 表达似乎更有可能从包括阿替利珠单抗和帕博利珠单抗等在内的免疫检查点抑制剂的联合治疗

中获益。对于晚期或转移性 TNBC,免疫检查点抑制剂在一线治疗中的临床获益要优于后线治疗^[7-8]。

基于里程碑式的临床研究 Impassion130^[9] 的 PFS 结果(7.5 月 vs 5.0 月, $HR=0.62$, $95\%CI: 0.49\sim 0.78$, $P<0.001$),2019 年 3 月,FDA 加速批准阿替利珠单抗联合紫杉醇(白蛋白结合型)用于治疗经 FDA 批准的 VENTANA PD-L1(SP142)检测为 TILs PD-L1 表达阳性无法切除局部晚期或转移性 TNBC 患者,成为首个获批用于 TNBC 患者的免疫联合化疗治疗方案。2020 年 11 月继阿替利珠单抗之后,基于 KEYNOTE-355^[10] 的 PFS 研究结果(9.7 月 vs 5.6 月, $HR=0.65$, $95\%CI: 0.49\sim 0.82$, $P=0.001$),FDA 加速批准帕博利珠单抗联合化疗[紫杉醇(白蛋白结合型)/紫杉醇/吉西他滨+卡铂]用于治疗经 FDA 批准的 Dako PD-L1(22C3)检测为肿瘤细胞 PD-L1 表达阳性($CPS\geq 10$)局部晚期无法切除或转移性 TNBC 患者。尽管如此,另外两项 III 期研究 KEYNOTE-119^[11] 和 Impassion131^[12] 在晚期 TNBC 中得到的却是阴性的结果,帕博利珠单抗单药或阿替利珠单抗联合普通紫杉醇并未能改善患者的 PFS 和或 OS。值得注意的是,KEYNOTE-119 研究进一步亚组分析发现 PD-L1 高表达尤其是 $CSP\geq 20$ 的患者 OS 有明显改善的趋势,与 Impassion130 研究结果一致。Impassion130 和 Impassion131 研究方案中选择阿替利珠单抗联合紫杉醇(白蛋白结合型)还是普通紫杉醇,导致了研究结果的差异。关于这种差异的一种假设认为,普通紫杉醇治疗过程中类固醇激素的使用可能影响了免疫治疗的效果。但这种假设在 KEYNOTE-355 研究中却不成立,KEYNOTE-355 研究包含了紫杉醇(白蛋白结合型)和普通紫杉醇,但研究结果均一致。因此,Impassion130 和 Impassion131 研究结果差异的原因目前尚不明确。

与局部晚期和或转移性 TNBC 不同,免疫联合治疗方案在早期 TNBC 的新辅助和/或辅助治疗中的疗效与 PD-L1 的表达无关。Impassion031^[13] 和 KEYNOTE-522^[14] 研究表明在早期 TNBC 中,阿替利珠单抗或者帕博利珠单抗联合紫杉类和蒽环类化疗的新辅助治疗能够显著提高 PD-L1 阳性和 PD-L1 阴性患者的 pCR。Hutchinson 等^[15] 通过转录基因组和免疫组化分析观察到复发性 TNBC 中免疫活化相关基因表达信号和 TILs 的表达水平显著下降,这些数据支持转移性 TNBC 与原发性 TNBC 相比免疫原性较低的假设,并解释了不同疾病阶段(早期与晚期)免疫检查点抑制剂应用中出现的疗效差异。

综上所述,免疫治疗作为 TNBC 的一种新的治疗手段为早期和/或晚期 TNBC 患者带来了很大的临床

获益,但同时应该也意识到目前相当一部分临床研究还在进行中,仍有很多问题尚未得到解答^[16]。首先,如何选择合适的目标人群。IMpassion130、KEYNOTE-355 和 KEYNOTE-119 研究的亚组分析均显示,PD-L1 高表达患者临床获益明显优于 PD-L1 阴性患者。尽管 TNBC 存在基底样 1 型 (BL1)、基底样 2 型 (BL2)、间充质型 (M) 和管腔雄激素受体型等不同的分子分型^[17],但是相关临床研究并未对各种亚型的 TNBC 患者进行分组分析。其次,联合方案的选择。很多研究表明免疫联合治疗的疗效优于单药治疗^[7],因此目前多种免疫联合治疗方案正在被尝试。IMpassion130 和 IMpassion131 研究表明,联合不同的化疗药物结果截然不同,其原因尚不清楚。从表 1 和表 2 中可以看到,相关的 III 期临床研究主要以免疫联合化疗为主,少部分在此基础上再联合靶向药物,其他的联合方案包括免疫联合放疗、免疫联合免疫等。再者,如何选择治疗的最佳时机。如前所述,免疫联合治疗能够显著提高早期 TNBC 新辅助治疗的 pCR,且与 PD-L1 的表达无关。免疫检查点抑制剂在晚期 TNBC 一线治疗中的临床获益要优于后线治疗。相关证据较为支持早期应用免疫治疗,但最终结论仍需后续大样本研究进一步证实。

除 PD-1/PD-L1 外,其他的免疫治疗手段如细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (CTLA-4)、嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 治疗和肿瘤疫苗等也在不断探索中。目前,笔者所在科室牵头和参与乳腺癌 RCT 超过 40 项,有效指导了临床乳腺癌精准治疗方案的制定,为包括 TNBC 在内的乳腺癌患者的规范化治疗提供了重要依据,并有望引领未来 TNBC 的精准治疗新格局。期待更多设计严谨的临床研究,为 TNBC 患者带来更多的治疗选择和更大的临床获益。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Haffty BG, Yang QF, Reiss M, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(36): 5652-5657.
- [2] Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(15 Pt 1): 4429-4434.
- [3] Mittendorf EA, Philips AV, Meric-Bernstam F, et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer [J]. Cancer Immunol Res, 2014, 2(4): 361-370.
- [4] Stanton SE, Adams S, Disis ML. Variation in the incidence and magnitude of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer subtypes: a systematic review[J]. JAMA Oncol, 2016, 2(10): 1354-1360.
- [5] Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3 771 patients treated with neoadjuvant therapy[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(1): 40-50.
- [6] Emens LA, Adams S, Barrios CH, et al. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis[J]. Ann Oncol, 2021, 32(8): 983-993.
- [7] Kwapisz D. Pembrolizumab and atezolizumab in triple-negative breast cancer[J]. Cancer Immunol Immunother, 2021, 70(3): 607-617.
- [8] Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer [J]. N Engl J Med, 2018, 379(22): 2108-2121.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Miles D, Gligorov J, André F, et al. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer [J]. Ann Oncol, 2021, 32(8): 994-1004.
- [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] 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.
- [15] Hutchinson KE, Yost SE, Chang CW, et al. Comprehensive profiling of poor-risk paired primary and recurrent triple-negative breast cancers reveals immune phenotype shifts [J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(3): 657-668.
- [16] 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.
- [17] Lehmann BD, Jovanović 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.

收稿日期:2022-02-09 修回日期:2022-04-10 编辑:王国品