肿瘤防治研究
Cancer Research on Prevention and Treatment

三阴性乳腺癌的免疫联合治疗研究进展

王华, 胡晓磊, 李星宇, 戴映

引用本文:
王华,胡晓磊,李星宇,戴映. 三阴性乳腺癌的免疫联合治疗研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(10): 996–1002.
WANG Hua,HU Xiaolei,LI Xingyu,DAI Ying. Advances in Combined Immunotherapy for Triple Negative Breast Cancer[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2022, 49(10): 996–1002.

在线阅读 View online: https://doi.org/10.3971/j.issn.1000–8578.2022.22.0272

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

三阴性乳腺癌的治疗进展

Advances in Treatment of Triple Negative Breast Cancer

肿瘤防治研究. 2022, 49(8): 812–819 https://doi.org/10.3971/j.issn.1000–8578.2022.21.1323

B细胞淋巴瘤的免疫治疗现状

Current Status of Immunotherapy for B–cell Lymphoma

肿瘤防治研究. 2022, 49(2): 159–162 https://doi.org/10.3971/j.issn.1000–8578.2022.21.0857

PD–1/PD–L1抑制剂联合抗血管生成药物治疗晚期三阴性乳腺癌的研究进展

Research Advances of PD–1/PD–L1 Inhibitors Combined with Angiogenesis Inhibitors inTreatment of Advanced Triple–negative Breast Cancer

肿瘤防治研究. 2021, 48(1): 75–81 https://doi.org/10.3971/j.issn.1000–8578.2021.20.0615

免疫治疗研究进展及其在三阴性乳腺癌中的应用

Progress of Immunotherapy and Its Application in Triple Negative Breast Cancer

肿瘤防治研究. 2020, 47(11): 889–893 https://doi.org/10.3971/j.issn.1000–8578.2020.20.0332

胰腺癌免疫治疗的现状及前景

Immunotherapy on Pancreatic Cancer: Current Status and Future Perspectives

肿瘤防治研究. 2020, 47(03): 154–158 https://doi.org/10.3971/j.issn.1000–8578.2020.19.0993

杂志官网

微信公众号

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2022.22.0272

· 专家论坛 ·

三阴性乳腺癌的免疫联合治疗研究进展

王华[1,2]，胡晓磊[3]，李星宇[1]，戴映[1]

Advances in Combined Immunotherapy for Triple Negative Breast Cancer

WANG Hua[1,2], HU Xiaolei[3], LI Xingyu[1], DAI Ying[1]

1. Department of Oncology, Ghe First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230036, China; 2. Inflammation and Immune-Mediated Diseases Laboratory of Anhui Province, Anhui Medical University, Hefei 230032, China; 3. Department of Breast Surgery, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

王华 博士，教授，主任医师，博士生导师。安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科科研副主任兼肿瘤免疫病区主任。国家百千万人才工程人选，国家自然科学基金委杰出青年，中国免疫学会肿瘤免疫与生物治疗分会委员。2007年至2014年美国国立卫生研究院（NIH）博士后。主持国家自然科学基金多项。2015年获安徽省青年科技奖和吴孟超青年奖，2019年获安徽省自然科学奖一等奖。在*Hepatology*、*Journal of Hepatology*、*Gastroenterology*和*The American Journal of Pathology*等杂志上发表论文147篇。

Abstract: The triple-negative breast cancer has a relatively poor prognosis with limited therapeutic options. This subtype is highly immunogenetic and exhibits rich tumor infiltrated lymphocytes in the tumor microenvironment. However, immunotherapy alone is less effective as compared with the doublet of chemotherapy and immunotherapy in TNBC. The efficacy in early recurrence settings of mTNBC exceeds that in heavily treated subgroups. Meanwhile, other combinations including anti-angiogenesis, immune modulators, and PARPi elicit a promising effect. Herein, this paper reviews the progress of efficacy, safety, and the outlook in the immunotherapy of TNBC disease.

Key words: Triple-negative breast cancer; Checkpoint inhibitors; ADC; PARPi

Funding: Anhui Natural Science Funding for Young Scientist (No. 2008085QH424); Guangdong Basic and Applied Basic Research Foundation (No. 2019A1515011331); Joint Funds of the National Natural Science Foundation of China (No. U21A20375)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘　要：三阴性乳腺癌（TNBC）为一种预后较差的分子亚型，传统治疗手段有限；该亚型的免疫原性强，且肿瘤微环境中肿瘤浸润淋巴细胞水平高，为免疫治疗的开展提供了基石。免疫治疗联合化疗的疗效优于单药免疫治疗，且在晚期一线TNBC的有效率高于既往多线治疗组。联合其他治疗包括抗肿瘤血管生成、免疫调节剂和PARP抑制剂的尝试亦取得初步疗效。本文就三阴性乳腺癌的免疫治疗单药及联合治疗的疗效、安全性及未来的挑战进行综述。

关键词：三阴性乳腺癌；免疫检查点抑制剂；ADC；PAPR抑制剂

中图分类号：R737.9　　**开放科学(资源服务)标识码(OSID)**：

0 引言

乳腺癌作为全球女性常见的癌症，其死亡率仅次于肺癌[1]。在中国，乳腺癌发病人数占女性癌症的19.2%[2]，其中三阴性乳腺癌（triple negative breast cancer, TNBC）约占15%[3]。TNBC分子特点为雌激素受体（estrogen receptor, ER）、孕激素受体（progesterone receptor, PR）、人类表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor-2, HER2）均不表达；临床特点表现为分化差、侵袭性强且易复发，因此预后较差，5年生存期低于30%[4]。

TNBC对传统化疗相对敏感，然而复发率较高；相较于其他的分子分型，具备更高的突变

收稿日期：2022-03-18；**修回日期**：2022-05-12

基金项目：安徽省自然科学基金青年基金（2008085QH424）；广东省基础与应用基础研究基金（2019A1515011331）；国家自然科学联合基金（U21A20375）

作者单位：1. 230036 合肥，安徽医科大学第一附属医院肿瘤科；2. 230032 合肥，安徽医科大学炎症免疫性疾病安徽省实验室；3. 510515 广州，南方医科大学南方医院乳腺科

作者简介：王华（1978-），男，博士，教授，主任医师，主要从事肿瘤的免疫治疗研究，E-mail: wanghua@ahmu.edu.cn

负荷，因此易产生诱导免疫应答的肿瘤特异性抗原。原发性TNBC肿瘤微环境中肿瘤浸润淋巴细胞的水平也更高。基于上述生物学特征，TNBC亦成为免疫治疗的潜在对象。然而乳腺癌免疫治疗仍面临单药疗效欠佳等问题，因此发掘三阴性乳腺癌的其他分子病理学特征，寻找潜在有效的治疗靶点有利于分子精准治疗，其中包括免疫联合治疗提供依据；本文对免疫治疗单药及联合治疗在分子精准治疗理念引导下的TNBC晚期姑息治疗及新辅助治疗进展进行综述。

1 免疫治疗

1.1 细胞毒性T淋巴细胞抗原4抑制剂

细胞毒性T淋巴细胞抗原4（cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4）是免疫球蛋白相关受体家族的成员，可以与CD28竞争性结合抗原递呈细胞（antigen presenting cells, APCs）上的CD80二聚体和CD86单体从而抑制T细胞的共刺激过程[5]，还可通过抑制TH17分化和活化Treg细胞来抑制自身免疫[6]。目前临床应用的CTLA-4拮抗剂有伊匹木单抗（Ipilimumab, 重组人免疫球蛋白，IgG1单克隆抗体）和替西木单抗（Tremelimumab，人免疫球蛋白，IgG2单克隆抗体），并在黑色素瘤中疗效理想；早期的临床试验发现在乳腺癌中，Tremelimumab可以通过增加血液中$CD4^+$T细胞、$CD8^+$T细胞的方式抑制CTLA-4的潜在标志物，在联用依西美坦治疗晚期激素受体（ER+/PR）阳性的乳腺癌患者中表现出良好的安全性和有效性，大多不良事件为轻中度，42%患者疾病稳定（stable disease, SD）超过12周[7-8]；Santa-Maria等发现相比于ER阳性患者，Tremelimumab和Durvalumab等在三阴性乳腺癌中疗效更显著[9]，Ipilimumab在临床前期实验中被发现可以诱导$ICOS^+Ki67^+CD4^+$、$ICOS^+Ki67^+CD8^+$T细胞、循环1型T辅助细胞因子的产生，在新辅助治疗中不良反应可以耐受[10]。一项Ⅱ期新辅助化疗后的三阴性乳腺癌术前接受Ipilimumab+Nivolumab+冰冻消融对3年无事件生存期（event free survival, EFS）影响的临床试验（NCT03546686）在2019年已经开展并希望为早期患者带来获益[11]。

1.2 抗PD-1/PD-L1抑制剂

程序性细胞死亡蛋白1（programmed cell death protein 1, PD-1）作为免疫检查点受体，在活化的T细胞上表达上调，并在肿瘤微环境中被TNF-γ上调[12]。肿瘤细胞可以过表达PD-1的配体，即程序性细胞死亡配体1（PD-L1），并通过PD-1/PD-L1轴抑制活化的T细胞和毒性T细胞，缩短T细胞的存活时间，减弱抗肿瘤细胞能力，最终诱导肿瘤细胞发生免疫逃逸。研究也发现阻断PD-1/PD-L1可增加巨噬细胞的吞噬，进而减缓肿瘤生长，延长小鼠模型的生存时间[13]。2021年乳腺癌CSCO指南中紫杉类和卡培他滨等细胞毒性药物仍作为晚期一线方案推荐用于单药或联合治疗，但仅1/3患者对一线化疗有应答，且获益有限（中位OS低于2年），化疗相关不良反应也间接影响生存获益[14]。三阴性乳腺癌的治疗中，抗PD-L1（Avelumab和Atezolizumab）和抗PD-1（Pembrolizumab）的人源化单克隆抗体已经在临床中具备客观的疗效[15]。在最新的乳腺癌NCCN指南（2021.V1）中，基于KEYNOTE-355和Impassion 130的临床研究成果，抗PD-1/PD-L1抗体联合白蛋白紫杉醇方案已经成为晚期三阴性乳腺癌的一级推荐方案[16-17]。

1.2.1 晚期乳腺癌单药免疫治疗 基于既往临床研究[18-19]结果，抗PD-1/PD-L1抗体在一线用药中疗效优于后线用药。在KEYNOTE-086的Ⅱ期研究中，所有mTNBC受试者（A队列和B队列）接受帕博利珠单抗200 mgQ3W方案治疗，在A队列中（61.8%者PD- L1表达阳性），43.5%者既往接受过≥3线抗肿瘤治疗，总人群的客观缓解率（objective response rate, ORR）为5.3%（PD-L1表达阳性人群为5.7%），疾病控制率（disease control rate, DCR）在总人群为7.6%（PD-L1阳性者为9.5%）。所有患者均未达到中位缓解持续时间，中位无进展生存期（median progression-free survival, mPFS）和中位总生存期（median overall survival, mOS）分别为2.0个月和9.0个月。发生治疗相关不良事件（adverse event, AE）的患者总计103例（60.6%），其中3~4级AEs为22例（12.9%），未出现AE相关死亡事件；B组中所有入组者既往未接受针对晚期的系统性治疗，PD-L1表达阳性（肿瘤联合阳性分数（combined positive score, CPS）≥1），治疗相关的AEs总计53例（63.1%），3级AE为8例（9.5%），未出现4级AE或治疗相关不良反应所致的死亡；4例患者完全缓解（complete response, CR），14例患者部分缓解（partial response, PR），ORR为21.4%。13例SD患者中，2例病情稳定持续时间≥24周，DCR为23.8%（95%*CI*: 15.9~34.0）。在数据截止时，mPFS为2.1个月，mOS为18.0个月。与A组相比，

一线使用帕博利珠单抗可提高PD-L1阳性患者的抗肿瘤活性，提示在三阴性乳腺癌转移性肿瘤微环境中，早期进行免疫治疗可以增加治疗敏感度。在A队列中，治疗反应率与PD-L1表达程度无关，在PD-L1阳性亚组中，生存指标均有提高。此外有无肝转移，血清乳酸脱氢酶水平以及肿瘤浸润淋巴细胞（tumor infiltration lymphocytes, TILs）等免疫学指标有助于筛查免疫治疗获益人群。其他具有预测疗效意义的生物标志物的探索研究也正在KEYNOTE-086的Ⅱ期研究中开展。虽然超半数的患者发生药物毒性反应，大多仍以1~2级为主并通过对症治疗后缓解。

此外，在Atezolizumab治疗晚期或局部晚期三阴性乳腺癌的ⅠB期试验（NCT01375842）[20]发现：一线用药患者的ORR（5/21, 24%）优于二线及以上患者（6/94, 6%），PD-L1表达≥1%的肿瘤浸润性ICs者ORR（11/91, 12%）及OS（10.1月，95%*CI*: 7.0~13.8）均延长；ICs<1%的患者OS为6.0月（95%*CI*: 2.6~12.6）。因此从上述两项临床研究中，PD-L1阳性的mTNBC仍然是单药免疫治疗的潜在获益人群。

1.2.2　晚期乳腺癌的联合治疗　白蛋白紫杉醇常作为免疫联合治疗的选择，药物机制包括促进细胞死亡并释放肿瘤抗原[21]。目前KEYNOTE-355和Impassion 130试验已经证实免疫检查点抑制剂联合化疗在晚期三阴性乳腺一线治疗中的疗效[22]。在TONIC（NCT02499367）研究中，患者被随机分为以下五个臂组：对照组、转移灶放疗诱导组（3×8 Gy）、低剂量环磷酰胺（50 mg/d，口服2周）诱导组、顺铂（40 mg/m^2，周方案×2周）诱导组和低剂量多柔比星组（15 mg/d，连续2 d），序贯纳武利尤单抗（3 mg/kg）的双周方案。此外，入组患者在治疗前、治疗的第2周（免疫治疗启动前）和第8周（3程免疫治疗后）予以肿瘤组织及液态活检。结果提示总体的mPFS为1.9个月，纳武利尤单抗治疗后ORR可达到20%（CR 2例+PR 11例）：ORR在一线治疗组为33%，二线以上治疗组仅为16%；在诱导治疗组中，ORR在多柔比星组达到35%，顺铂组为23%。在无诱导治疗组中，2例患者达到PR（ORR: 17%），高于环磷酰胺组（8%）和放疗组（8%）。在二线及以上治疗组中，多柔比星组、顺铂组和无诱导治疗组的ORR仍然高于放疗组和环磷酰胺组。在机制上，通过活检的肿瘤组织生物学分析，顺铂和多柔比星的诱导治疗可以增加肿瘤内T细胞和肿瘤浸润T细胞数量[23]。

TONIC研究和KEYNOTE-522研究设计中均在基线及用药后不同时间点进行肿瘤组织活检及外周血样本搜集用于TILs等包括肿瘤微环境在内的体外分析，这有助于发掘除PD-L1、TILs、TMB及微卫星稳定状态以外的其他潜在预测疗效的免疫治疗生物标志物，这也可以解释部分PD-L1高表达三阴性乳腺癌群体对免疫治疗的抵抗。

另一项局部晚期或转移性三阴性乳腺癌的Ⅱ期临床研究中，患者接受帕博利珠单抗（200 mg, d1, Q3W）方案联合紫杉醇（80 mg/m^2, d1, 8, 15, Q3W方案）或卡培他滨（2.0 g Bid, d1-7, Q2W）治疗，其中联合卡培他滨组ORR达到43%，联合紫杉醇组仅为25%（NCT02734290）[24]。而在Impassion 131研究中，溶剂型紫杉醇联合阿替利珠单抗并未有效延长mTNBC的生存期并降低死亡风险。使用溶剂型紫杉醇前的糖皮质激素预处理等均可以间接削弱免疫细胞动员。

乳腺癌固有的免疫原性使抗PD-1/PD-L1抗体在产生免疫应答的患者中发挥持久的抗肿瘤效应；在晚期转移性肿瘤中，单药抗PD-1/PD-L1抗体的有效率始终欠佳，阿维鲁单抗（Avelumab）单药用于晚期转移性三阴性乳腺癌有效率仅为5.2%（JAVELIN研究）[25]，帕博利珠单抗为5.3%（KEYNOTE-086研究）[26]，阿替利珠单抗二线为6%（PCD4989g/NCT01375842研究）[20]。综上所述，虽然免疫治疗联合化疗在部分mTNBC人群中初具疗效，但联合药物的不同、激素的加入均可能影响疗效；此外PD-L1阳性人群是否为免疫检查点抑制剂的真正获益群体及开发新的预测标志物仍是临床治疗中的热点。

1.2.3　新辅助免疫治疗　TNBC新辅助治疗的临床研究主要纳入免疫检查点抑制剂：I-SPY2的Ⅱ期临床试验中，181例早期（Ⅱ~Ⅲ期）乳腺癌患者接受4周期帕博利珠单抗的联合治疗或单药化疗（紫杉醇、阿霉素、环磷酰胺）的新辅助治疗方案，其中TNBC组（29例）pCR率达60%[23]。IMpassion031研究也证明无论PD-L1表达状态如何，阿替利珠单抗联合白蛋白紫杉醇可提高早期TNBC患者的pCR率[27]；该结果亦在Loibl等发起的随机Ⅱ期双盲安慰剂对照研究中得以证实[28]。在TNBC新辅助治疗方面的NeoTRIPaPDL1试验中，相比于化疗组（pCR率，44.2%），免疫治疗未有明显获益，其中阿替利珠单抗联合治疗组的pCR率仅43.5%；联合治疗的化疗药物包括蒽环类药物和环磷酰胺，在新辅助治疗中上述

两药常与紫杉醇类药物序贯应用作为一级推荐。Foldi等也发现度伐利尤单抗联合白蛋白紫杉醇的周方案和高剂量阿霉素/环磷酰胺（ddAC）的新辅助治疗在TNBC患者中pCR率达到46%（pCR率在PD-L1阳性者为55%，阴性者为32%）[29]。KEYNOTE-173（ⅠB期）研究旨在分析帕博利珠单抗联合化疗在早期高危TNBC的新辅助治疗的安全性和抗肿瘤活性，第一周期均予以帕博利珠单抗200mg单药Q3W诱导治疗，并于基线，第1周期和第3周期（第15天至第21天）分别予以肿瘤组织活检及乳腺磁共振检查。队列A予以第2周期至第5周期的帕博利珠单抗3周方案联合白蛋白紫杉醇周方案，序贯4周期的帕博利珠单抗加阿霉素（60 mg/m^2）及环磷酰胺（600 mg/m^2）；队列B是在队列A方案上加入卡铂（曲线下面积（area under the curve, AUC 6））的3周方案。结果显示pCR率在含铂方案的队列优于不含铂的队列；其中白蛋白紫杉醇100 mg/m^{2}周方案联合卡铂AUC 6的3周方案和白蛋白紫杉醇125 mg/m^2+卡铂AUC 5的3周方案的pCR最高（80%）[30]。基于上述研究结果，KEYNOTE-522试验（NCT03036488）评估了帕博利珠单抗联合化疗作为新辅助和辅助治疗在高危早期TNBC患者中的疗效和安全性，肯定帕博利珠单抗在新辅助治疗中的地位；在安全性方面，治疗相关的严重不良反应在帕博利珠单抗联合化疗组中升高13%；最常见的是发热性中性粒细胞减少(14.6%)、贫血和发热。3级及以上AEs发生率在帕博利珠单抗组中升高7倍以上，主要发生在新辅助治疗期间。此外淋巴结状态、肿瘤大小、卡铂用药方案及年龄均可影响疗效。对于高TIL、分期早（Ⅰ~Ⅱ期）、淋巴结阴性的TNBC，含蒽环类的术后辅助化疗方案足以降低复发风险；因此根据TILs表达水平、gBRCA（germline BRCA）状态等综合评估是否加入免疫检查点抑制剂[31]。

2 LAG-3 (CD223) 抑制剂的联合治疗

LAG-3是一种Ⅰ型跨膜蛋白，与CD4进化相似，但对MHCⅡ类分子亲和性更好；与PD-1和CTLA-4一样，LAG-3在naive T细胞上不表达，但在抗原刺激下，可表达于CD4$^+$和CD8$^+$T细胞上。在肿瘤微环境（tumor microenvironment, TME）中LAG-3具有免疫抑制作用[32]。在ER阴性乳腺癌中，LAG-3高表达，且PD-1/PD-L1阳性肿瘤细胞浸润的比例高；LAG-3阳性细胞浸润与乳腺癌的临床预后不良相关[33]，为免疫检查点抑制剂的联合治疗提供有力的证据[13]；三阴性乳腺癌中，上调LAG-3的表达并联合抗PD-1/PD-L1抗体可加强抗肿瘤效应[34]。LAG3调节剂包括APC激活剂（重组可溶性LAG-3免疫球蛋白融合蛋白）IMP321以及三种不同的LAG3特异性单克隆抗体（BMS-986016、LAG525和MK-4280）[35]。在晚期乳腺癌的一线治疗中，IMP321联合紫杉醇化疗，6个月PFS可达到90%（NCT00349934）；另两项LAG-3单抗治疗晚期乳腺癌的临床试验（NCT04252768，NCT02614833）正在进行中。LAG-3单抗在mTNBC疗效的初步探索（NCT02465060）提示抗PD-1抗体联合anti-LAG-3抗体可增加IFNγ的产生，间接增强CD8$^+$T细胞杀伤肿瘤的能力[36]。

3 抗肿瘤血管生成联合治疗

肿瘤血管参与形成缺氧和低pH的TME；其中M2型巨噬细胞和髓源性抑制细胞等免疫细胞均会分泌VEGF诱导TME向免疫抑制状态转变[23,37]。在乳腺癌中，血管生成异常促进形成肿瘤微环境的缺氧状态，诱导免疫抑制性细胞的聚集并分泌免疫抑制细胞因子，导致T细胞中PD-1表达上调。VEGFR2还介导RhoA-cofilin1通路削弱mDCs迁移和免疫调节的能力[38]。Li等发现在小鼠中低剂量抗VEGFR2抗体可以逆转肿瘤血管的异常化，提高抗PD-1抗体在乳腺癌中的抗肿瘤活性，增加免疫效应细胞对肿瘤的浸润，同时上调PD-1和PD-L1检查点的表达[30]。该结果也证实抗血管生成类药物和免疫检查点抑制剂的联用具有潜在的临床获益。中山纪念医院进行的一项开放标签、非对比、双臂Ⅱ期临床试验，入组40例晚期三阴性乳腺癌患者并予以卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼治疗，在阿帕替尼连续给药组中达到63.3%。在阿帕替尼的连续给药组中，一线治疗ORR达到50.0%，二线及以上治疗ORR达到40.0%，总体ORR为43.3%。然而在间断给药组中，DCR为40%，因前10例患者中未观察到客观缓解后暂停[21]。

4 多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂联合治疗

多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂（poly ADP-ribose polymerase inhibitor, PARPi）1/2可以通过识别错误碱基来修复DNA损伤[39]。含有抑癌基因BRCA1/2突变的肿瘤细胞内PARP基因的表达出现异常时会导致细胞凋亡；前期试验中PARPi已被

证实通过提高PD-L1表达增强T细胞和上调TNBC细胞系中干扰素反应，进而提升杀伤肿瘤细胞的作用[40]。PARPi和抗PD-L1抗体联合疗效优于单药治疗[41]。在NCT02484404试验中，度伐利尤单抗联用奥拉帕利在转移性BRCA+女性实体瘤中，DCR达到83%[42]。抗CTLA-4抑制剂联合PARPi亦在BRCA阳性的肿瘤模型中有获益[43]。MEDIOLA试验也证实该抗PD-L1药物联合PARPi方案在乳腺癌的可行性[44]。在MEDIOLA研究中，度伐利尤单抗与奥拉帕利的联合在HER2阴性，gBRCA突变的乳腺癌患者中，ORR达到63%，mPFS达到8.2月。TOPACIO研究旨在分析帕博利珠单抗联合尼拉帕利对晚期和局部晚期TNBC的临床疗效。在联合用药组，mPFS达到2.5月且ORR仅为21%；BRCA突变型TNBC中联合用药DCR达到80%，且mPFS达到8.3月[45]。PARPi联合免疫检查点抑制剂方案在临床研究中已获得初步疗效，但PARPi耐药后的方案调整仍值得关注。

5　多抗体药物偶联物

抗体-药物偶联物（antibody-drug conjugate, ADC）是由细胞毒性药物与单克隆抗体共价连接而成，单克隆抗体与靶细胞（即癌细胞）上的抗原结合，将化疗药物送达癌细胞[46]。ladiratuzumab vedotin（LV）亦被称为SGN-LIV1A，由LIV-1抗体组成。LIV-1是有金属蛋白酶活性的多跨膜蛋白，可过表达于TNBC中[47]。在ⅠB/Ⅱ期试验（NCT03310957）中，LV联合帕博利珠单抗（200 mg Q3W）一线治疗mTNBC。在可评估的66例患者中，2例CR（3%），1例PR（32%），32例SD（48%）。首诊为Ⅳ期疾病组的ORR为69%，早期接受过化疗者ORR仅为26%。 此外，LV联合atezolizumab对mTNBC患者的疗效和安全性评估的ⅠB/Ⅱ期临床试验（NCT03424005）仍在进行中。

其他用于TNBC的新药伴随临床预测意义的生物标志物亦在探索中，这包括表观遗传学药物（miR-200）[48]、MEK抑制剂、BET溴域抑制剂（BBDIs）[49]和腺苷信号通路抑制剂[50]。Vladimir等指出无关于PD-L1的表达水平和先天淋巴细胞（innate lymphoid cells, ILCs）上的PD-1表达，乳腺癌的原发肿瘤中高表达水平的ILCs有助于提高抗PD-1/PD-L1抗体治疗的有效性[51]。PD-L1表达、TILs密度、肿瘤突变负荷（tumor mutation burden, TMB）、错配修复（mismatch repair, MMR）等均被证实具有预测免疫治疗疗效的意义，为提高TNBC免疫治疗的临床获益提供理论依据[52]。

6　展望

在难治型晚期三阴性乳腺癌的治疗中，传统的化疗药物优势有限，其分子分型的免疫生物特性为免疫治疗提供了机遇。以抗PD-1抗体为主体的免疫检查点抑制剂在三阴性乳腺癌中的应用仍面对挑战。如何将冷肿瘤转化为热肿瘤、增强已有的免疫应答、克服免疫治疗获得性耐药、识别患者不同的独特基因表型并制定个体化的免疫治疗组合均是未来三阴性乳腺癌需要解决的问题。

2016年，我国专家通过对复旦肿瘤医院的165例TNBC患者肿瘤组织标本进行全转录组学分析，提出“复旦分型”。其以雄激素受体（AR）、CD8、FOXC1和DCLK1为免疫组织化学标记，根据染色结果分为四个亚型：腔面雄激素受体型、免疫调节型、基底样免疫抑制型和间质型。不同的分型间存在着HER-2和VEGF等通路的相对激活。在复旦分型基础上开展的FUTURE-PLUS研究的结果也证明依据复旦分型开展的TNBC精准治疗，成功将患者的ORR提升到29%。其中针对免疫调节型的免疫检查点抑制剂诊疗方案ORR更是达到52.6%。然而在实际临床工作中，因基因检测的花费昂贵，因此开展及普及仍面对困境；结合分子分型和基因测序寻找新的治疗靶点有望成为治疗顽固性转移性TNBC的新策略。

目前针对mTNBC的临床试验多数为Ⅱ期研究，且取得理想的ORR；部分不同研究设计和诱导方式（化疗药物的选择或放疗等），免疫治疗存在差异，但仍需要扩大样本量的Ⅲ期研究来验证；对于mTNBC，免疫治疗对于延长OS的作用应更加值得关注。而TNBC术后辅助免疫治疗的使用，相较于较高的免疫治疗相关的不良反应，普及性及药物的安全管理因临床实际而存在差异。对于新辅助化疗后未达到pCR伴PD-L1高表达的TNBC，强化治疗方案首选卡培他滨；免疫治疗联合化疗能否作为强化治疗有待验证。同时也须关注在TNBC中，不同治疗方案及线数可造成肿瘤免疫微环境的差异[53]。

面对有限的治疗缓解率，新药的开发也许能为TNBC带来曙光；新的治疗组合和疗效预测靶点的开发可为免疫治疗在乳腺癌治疗中的困境提供解决策略。

参考文献：

[1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al*. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

[2] Feng RM, Zong YN, Cao SM, *et al*. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics?[J]. Cancer Commun (Lond), 2019, 39(1): 22.

[3] Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review[J]. JAMA, 2019, 321(3): 288-300.

[4] 韩逸群, 王佳玉, 徐兵河. 晚期三阴性乳腺癌免疫检查点抑制剂联合靶向治疗进展[J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2020, 14(5): 261-265. [Han YQ, Wang JY, Xu BH. Immune Checkpoint Inhibitors Plus Targeted Therapy for Advanced Triple Negative breast cancer[J]. Zhonghua Ru Xian Bing Za Zhi(Dian Zi Ban), 2020, 14(5): 261-265.]

[5] Rowshanravan B, Halliday N, Sansom DM. CTLA-4: a moving target in immunotherapy[J]. Blood, 2018, 131(1): 58-67.

[6] Hosseini A, Gharibi T, Marofi F, *et al*. CTLA-4: From mechanism to autoimmune therapy[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 80: 106221.

[7] Emens LA. Breast Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(3): 511-520.

[8] 薛静, 王浩. 乳腺癌免疫治疗的研究进展[J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2018, 12(1): 43-49. [Xue J, Wang H. Reseach progress of immnocherapy on breast cancer[J]. Zhonghua Ru Xian Bing Za Zhi(Dian Zi Ban), 2018, 12(1): 43-49.]

[9] Santa-Maria CA, Kato T, Park JH, *et al*. A pilot study of durvalumab and tremelimumab and immunogenomic dynamics in metastatic breast cancer[J]. Oncotarget, 2018, 9(27): 18985-18996.

[10] Page DB, Yuan J, Redmond D, *et al*. Deep Sequencing of T-cell Receptor DNA as a Biomarker of Clonally Expanded TILs in Breast Cancer after Immunotherapy[J]. Cancer Immunol Res, 2016, 4(10): 835-844.

[11] Kooshkaki O, Derakhshani A, Hosseinkhani N, *et al*. Combination of Ipilimumab and Nivolumab in Cancers: From Clinical Practice to Ongoing Clinical Trials[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(12): 4427-4454.

[12] Sun C, Mezzadra R, Schumacher TN. Regulation and Function of the PD-L1Checkpoint[J]. Immunity, 2018, 48(3): 434-452.

[13] Gordon SR, Maute RL, Dulken BW, *et al*. PD-1 expression by tumour-associated macrophages inhibits phagocytosis and tumour immunity[J]. Nature, 2017, 545(7655): 495-499.

[14] Bianchini G, Balko JM, Mayer IA, *et al*. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2016, 13(11): 674-690.

[15] Emens LA, Kok M, Ojalvo LS. Targeting the programmed cell death-1 pathway in breast and ovarian cancer[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2016, 28(2): 142-147.

[16] Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, *et al*. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer[J]. N Engl J Med, 2022, 387(3): 217-226.

[17] 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.

[18] 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.

[19] 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.

[20] 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.

[21] Liu J, Liu Q, Li Y, *et al*. Efficacy and safety of camrelizumab combined with apatinib in advanced triple-negative breast cancer: an open-label phase Ⅱ trial[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(1): e000696.

[22] Loibl S, Poortmans P, Morrow M, *et al*. Breast cancer[J]. Lancet, 2021, 397(10286): 1750-1769.

[23] Szebeni GJ, Vizler C, Kitajka K, *et al*. Inflammation and Cancer: Extra- and Intracellular Determinants of Tumor-Associated Macrophages as Tumor Promoters[J]. Mediators Inflamm, 2017, 2017: 9294018.

[24] Pucilowska J. Safety and efficacy of pembrolizumab (pembro) plus capecitabine (cape) in metastatic triple negative breast cancer (mTNBC)[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(15_suppl).

[25] Dirix LY, Takacs I, Jerusalem G, *et al*. Avelumab, an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a phase 1b JAVELIN Solid Tumor study[J]. Breast Cancer Res Treat, 2018, 167(3): 671-686.

[26] 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.

[27] 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.

[28] 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.

[29] Foldi J, Silber A, Reisenbichler E, *et al*. Neoadjuvant durvalumab plus weekly nab-paclitaxel and dose-dense doxorubicin/cyclophosphamide in triple-negative breast cancer[J]. NPJ Breast

Cancer, 2021, 7(1): 9.

[30] Li Q, Wang Y, Jia W, *et al*. Low-Dose Anti-Angiogenic Therapy Sensitizes Breast Cancer to PD-1 Blockade[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(7): 1712-1724.

[31] Loi S, Drubay D, Adams S, *et al*. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Prognosis: A Pooled Individual Patient Analysis of Early-Stage Triple-Negative Breast Cancers[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(7): 559-569.

[32] Maruhashi T, Sugiura D, Okazaki IM, *et al*. LAG-3: from molecular functions to clinical applications[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(2): e001014.

[33] Burugu S, Gao D, Leung S, *et al*. LAG-3+ tumor infiltrating lymphocytes in breast cancer: clinical correlates and association with PD-1/PD-L1+ tumors[J]. Ann Oncol, 2017, 28(12): 2977-2984.

[34] Saleh R, Toor SM, Khalaf S, *et al*. Breast Cancer Cells and PD-1/PD-L1 Blockade Upregulate the Expression of PD-1, CTLA-4, TIM-3 and LAG-3 Immune Checkpoints in CD4(+) T Cells[J]. Vaccines (Basel), 2019, 7(4): 149.

[35] Andrews LP, Marciscano AE, Drake CG, *et al*. LAG3 (CD223) as a cancer immunotherapy target[J]. Immunol Rev, 2017, 276(1): 80-96.

[36] Gestermann N, Saugy D, Martignier C, *et al*. LAG-3 and PD-1+LAG-3 inhibition promote anti-tumor immune responses in human autologous melanoma/T cell co-cultures[J]. Oncoimmunology, 2020, 9(1): 1736792.

[37] Zhou J, Nefedova Y, Lei A, *et al*. Neutrophils and PMN-MDSC: Their biological role and interaction with stromal cells[J]. Semin Immunol, 2018, 35: 19-28.

[38] Long J, Hu Z, Xue H, *et al*. Vascular endothelial growth factor (VEGF) impairs the motility and immune function of human mature dendritic cells through the VEGF receptor 2-RhoA-cofilin1 pathway[J]. Cancer Sci, 2019, 110(8): 2357-2367.

[39] Gallyas F Jr, Sumegi B. Mitochondrial Protection by PARP Inhibition[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(8): 2767.

[40] Chopra N, Tovey H, Pearson A, *et al*. Homologous recombination DNA repair deficiency and PARP inhibition activity in primary triple negative breast cancer[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 2662.

[41] 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.

[42] Lee JM, Cimino-Mathews A, Peer CJ, *et al*. Safety and Clinical Activity of the Programmed Death-Ligand 1 Inhibitor Durvalumab in Combination With Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibitor Olaparib or Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1-3 Inhibitor Cediranib in Women's Cancers: A Dose-Escalation, Phase Ⅰ Study[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(19): 2193-2202.

[43] Higuchi T, Flies DB, Marjon NA, *et al*. CTLA-4 Blockade Synergizes Therapeutically with PARP Inhibition in BRCA1-Deficient Ovarian Cancer[J]. Cancer Immunol Res, 2015, 3(11): 1257-1268.

[44] 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.

[45] Vinayak S, Tolaney SM, Schwartzberg LS, *et al*. TOPACIO/Keynote-162: Niraparib + pembrolizumab in patients (pts) with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC), a phase 2 trial[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(15_suppl): 1011.

[46] McGuinness JE, Kalinsky K. Antibody-drug conjugates in metastatic triple negative breast cancer: a spotlight on sacituzumabgovitecan, ladiratuzumabvedotin, and trastuzumab deruxtecan[J]. Expert Opin Biol Ther, 2021, 21(7): 903-913.

[47] 袁芃. 第42届圣安东尼奥乳腺癌研讨会报道: 三阴性乳腺癌[J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2020, 14(2): 73-77. [Yuan P. Reports on Triple Negative Breast Cancer in the 42nd San Antonio Breast Cancer Symposium[J]. Zhonghua Ru Xian Bing Za Zhi(Dian Zi Ban), 2020, 14(2): 73-77.]

[48] Mekala JR, Naushad SM, Ponnusamy L, *et al*. Epigenetic regulation of miR-200 as the potential strategy for the therapy against triple-negative breast cancer[J]. Gene, 2018, 641: 248-258.

[49] Shu S, Wu HJ, Ge JY, *et al*. Synthetic Lethal and Resistance Interactions with BET Bromodomain Inhibitors in Triple-Negative Breast Cancer[J]. Mol Cell, 2020, 78(6): 1096-1113. e1098.

[50] Buisseret L, Pommey S, Allard B, *et al*. Clinical significance of CD73 in triple-negative breast cancer: multiplex analysis of a phase Ⅲ clinical trial[J]. Ann Oncol, 2018, 29(4): 1056-1062.

[51] Semiglazov V, Tseluiko A, Kudaybergenova A, *et al*. Immunology and immunotherapy in breast cancer[J]. Cancer Biol Med, 2022, 19(5): 609-618.

[52] Yi M, Jiao D, Xu H, *et al*. Biomarkers for predicting efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 129.

[53] Heeke AL, Tan AR. Checkpoint inhibitor therapy for metastatic triple-negative breast cancer[J]. Cancer Metastasis Rev, 2021, 40(2): 537-547.

[编辑校对：安凤]

作者贡献：

王　华：文稿策划、撰写及审阅

胡晓磊：文稿修改和资料提供

李星宇：资料查询

戴　映：提纲设计、文稿修改