

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.08.012

PD-1/PD-L1 抑制剂治疗三阴性乳腺癌的研究进展

Research progress on PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of triple-negative breast cancer

张丽娜^a, 杨艳芳^a 综述; 姜战胜^b 审阅(天津医科大学肿瘤医院, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 乳腺癌防治教育部重点实验室, a 乳腺二科, b 中西医结合科, 天津, 300060)

[摘要] PD-1/PD-L1 抑制剂作为免疫检查点抑制剂已经改变了多种肿瘤治疗的现状。在三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)中, 以阿替利珠单抗和帕博利珠单抗为代表的PD-1/PD-L1 抑制剂已经成为晚期患者一线治疗、早期患者新辅助治疗的标准方案; 其是否用于术后高危分型的辅助治疗, 目前尚无结论。本文就目前PD-1/PD-L1 抑制剂在TNBC中治疗的现状及应用前景的相关进展进行综述。

[关键词] 程序性死亡蛋白配体-1; 程序性死亡蛋白-1; 免疫检查点抑制剂; 三阴性乳腺癌; 新辅助治疗; 一线治疗

[中图分类号] R737.9; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)08-0844-06

程序性死亡蛋白-1(programmed death-1, PD-1)和程序性死亡蛋白配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)是一对免疫抑制性分子, PD-1/PD-L1通路的激活可导致免疫抑制性肿瘤微环境形成, 使肿瘤细胞逃避免疫监视和杀伤^[1]。PD-1是免疫球蛋白B7-CD28家族成员之一, 主要在免疫细胞(活化的CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、B细胞、自然杀伤T细胞、单核细胞和树突状细胞)中表达^[2]。PD-L1是PD-1的主要配体, 在很多恶性肿瘤细胞中过表达^[3]。PD-1和PD-L1结合后可抑制CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞的增殖和活力, 这在正常人表现为减少免疫反应对周围组织的损伤, 避免发生自身免疫性疾病, 而在肿瘤患者体内则可使肿瘤局部微环境中的T细胞免疫杀伤作用降低, 从而导致肿瘤免疫逃逸, 促进肿瘤生长^[1]。因此, 阻断PD-1和PD-L1结合在理论上可以恢复肿瘤微环境中T细胞的免疫杀伤作用, 从而达到抑制肿瘤的目的。目前, 靶向PD-1/PD-L1的药物已在肝癌^[4]、肾癌^[5]、和晚期非小细胞肺癌^[6]等多种恶性肿瘤中被批准应用。2019年3月, 美国食品和药物管理局(FDA)加速批准PD-L1抗体——阿替利珠单抗(atenzolizumab)联合化疗一线治疗无法切除的局部晚期或转移性PD-L1阳性的三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC), 阿替利珠单抗也因此成为第一个被批准用于乳腺癌的免疫检查点抑制剂。2020年11月, 美国FDA又加速批准PD-1抗体——帕博利珠单抗(pembrolizumab)与化疗联合一线用于PD-L1阳性、不可切除局部晚期或转移性TNBC患者。除此之外, 一些关于PD-1/PD-L1抑制剂在TNBC中新辅助治疗和辅助治疗的临床研究已经公

布阳性结果或者正在探索, 笔者就相关研究进展做综合分析。

1 PD-1/PD-L1 抑制剂对晚期TNBC的治疗研究

1.1 一线治疗

Impassion130研究^[7]是首个在晚期TNBC治疗中显示出阳性成果的III期临床试验, 该研究在2018年欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)上公布的同时也在《新英格兰医学》杂志上发表。研究共入组902例不可手术的局部晚期或者转移性TNBC患者, 按照1:1随机接受一线阿替利珠单抗(840 mg, q2w)+白蛋白紫杉醇(100 mg/m², d1、8、15, q28 d)治疗, 对比安慰剂+白蛋白紫杉醇治疗, 主要研究终点是意向治疗(intention-to-treat, ITT)人群和PD-L1阳性(IC≥1%)人群的无进展生存(progress free survive, PFS)。首次报告的研究结果显示, 在ITT人群中, 联合治疗组PFS为7.2个月, 对照组为5.5个月(HR=0.8, 95%CI: 0.69~0.92; P=0.002), 有显著差异; 在PD-L1阳性人群中, 获益进一步扩大, 联合治疗组PFS较对照组延长2.5个月(7.5 vs 5.0个月, HR=0.62, 95%CI: 0.49~0.78; P<0.001)。

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81803914; No. 81803004)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 81803914; No. 81803004)

[作者简介] 张丽娜(1978—), 女, 博士, 副主任医师, 主要从事乳腺癌的外科及综合治疗相关研究, E-mail: linazhang2005@126.com

[通信作者] 姜战胜(JIANG Zhansheng, corresponding author), 博士, 副主任医师, 主要从事恶性肿瘤的内科及中西医结合治疗研究, E-mail: zhjiang@tmu.edu.cn

在客观有效率(objective response rate, ORR)方面,在ITT人群中,联合组ORR为56%(7.1%的患者达到CR),而对照组ORR为45.9%(仅有1.6%的患者达到CR);在PD-L1阳性人群中,联合组的ORR达到58.9%(10.3% CR),而对照组仅有42.6%(1.1% CR)。关于总生存时间(overall survival, OS)的第二次中期分析显示^[8],在ITT人群中,联合治疗组中位OS为21.0个月,对照组为18.7个月($HR=0.86, 95\%CI: 0.72\sim 1.02; P=0.078$),由于未达到预设的统计值,该结果差异没有统计学意义。在PD-L1阳性人群中,联合治疗组的中位OS优势进一步扩大到7个月(25 vs 18个月, $HR=0.71, 95\%CI: 0.54\sim 0.94$),但是由于在ITT人群中未观察到显著差异,因此未对PD-L1阳性亚组的OS结果进行统计检验。在PD-L1阴性组,两组中位OS之间未见明显差异(19.7 vs 19.6个月, $HR=0.97, 95\%CI: 0.78\sim 1.20$)。

另外一项重要的III期临床研究是KEYNOTE-355^[9],该研究入组847例未经治疗的局部晚期不能手术的或转移性TNBC患者,按2:1随机分为两组,联合治疗组的566例患者接受帕博利珠单抗(200 mg, q3w)联合化疗(白蛋白紫杉醇 100 mg/m² d1、8、15, q28 d, 紫杉醇 90 mg/m² d1、8、15, q28 d或吉西他滨 1 000 mg/m² d1.8+卡铂 AUC2 d1.8、q21d)治疗,对照组281例患者接受安慰剂联合化疗治疗;主要研究终点是PFS和OS(包括PD-L1 CPS \geq 10、CPS \geq 1以及ITT人群)。结果发现,在PD-L1 CPS \geq 10的TNBC患者群体中,帕博利珠单抗联合化疗组显示出了优于化疗的疗效,中位PFS是9.7 vs 5.6个月($HR=0.65, 95\%CI: 0.49\sim 0.86; P=0.001 2$)。遗憾的是,在PD-L1 CPS \geq 1%的患者中,尽管两组患者的中位PFS也有差异(7.6 vs 5.6个月, $HR=0.74, 95\%CI: 0.61\sim 0.90$; 单侧 $P=0.001 4$),但由于预设的统计值是双侧 $\alpha<0.001 11$,因此该亚组结果无统计学意义。进一步分层分析显示,在ITT人群中,联合组与对照组的PFS分别为7.5和5.6个月

($HR=0.82, 95\%CI: 0.69\sim 0.97$);在CPS $<$ 1%的患者中,两组患者的中位PFS分别为6.3和6.2个月($HR=1.08, 95\%CI: 0.77\sim 1.53$);在CPS \geq 20%的群体中,两组患者的中位PFS分别为9.5和5.4个月($HR=0.61, 95\%CI: 0.43\sim 0.87$)。综合以上PD-L1表达情况对PFS的影响可以看出,随着PD-L1表达增加,帕博利珠单抗联合化疗的疗效也在提高($<$ 1%: 6.3个月; \geq 1%: 7.6个月; \geq 10%: 9.7个月),但是 \geq 20%亚组的PFS与 \geq 10%的亚组相当(9.5和9.7个月),因此在对于PD-L1的理想值界定在CPS \geq 10%。上述两项研究内容汇总于表1。

KEYNOTE-086^[10]是一项多队列的II期临床研究,其中有84例TNBC患者一线接受帕博利珠单抗的单药治疗,结果显示4例CR、14例PR, ORR为21.4%, 1年PFS率和OS率分别为16.5%和61.7%。与上述的联合治疗研究相比,免疫治疗单药的疗效并不高,因此在无特殊禁忌的情况下,免疫治疗联合化疗仍然是晚期TNBC一线治疗的首选。KEYNOTE-355研究在设计上选择了3种常用化疗方案,在亚组分析时发现普通紫杉醇或者白蛋白紫杉醇的疗效要优于吉西他滨联合卡铂。IMpassion131与IMpassion130的区别是化疗方案由普通紫杉醇取代了白蛋白紫杉醇,结果却发现在PD-L1表达阳性的患者中,与对照组(安慰剂联合紫杉醇)相比,实验组(阿替利珠单抗联合紫杉醇)的治疗并没有显著降低疾病进展和死亡的风险;此外,无论是在PD-L1表达阳性人群还是在总人群中,对照组的OS都比实验组更为理想。最终,美国FDA也提醒:在临床实践中不可用普通紫杉醇代替白蛋白紫杉醇与阿替利珠单抗进行联合。因此,在一线选择免疫联合治疗方案时,到底哪种化疗方案是优选目前并无定论;白蛋白紫杉醇作为KEYNOTE-355和IMpassion130两项研究中共同使用的药物,暂且可以作为一线联合免疫治疗的首选。

表1 一线治疗TNBC的两项临床研究数据汇总

临床试验	PD-L1 阳性			PD-L1 阴性		
	ORR	PFS	OS	ORR	PFS	OS
IMpassion130						
联合组	58.9	7.5	25	53.96	5.6	19.7
对照组	42.6	5.0	18	48.1	5.6	19.6
KEYNOTE-355						
联合组	53.2	9.7	NR	28.3	6.3	NR
对照组	39.8	5.6	NR	30	6.2	NR

1.2 后线治疗

KEYNOTE-012^[11]是一项多中心、非随机的I b

期临床研究,选用帕博利珠单抗剂量为10 mg/kg, q2w。在32例晚期TNBC患者中,27例可评估疗效

的ORR为18.5%,中位PFS和OS分别为1.9和11.2个月。接下来的II期临床研究——KEYNOTE-086^[12]中,A队列入组了170例晚期TNBC患者,其中61.8%的患者为PD-L1表达阳性,43.5%的患者曾接受过≥3线治疗。结果发现,帕博利珠单抗单药的ORR是5.3%,PD-L1阳性人群为5.7%;中位PFS和OS分别为2.0和9.0个月。除了帕博利珠单抗以外,一项有关阿替利珠单抗单药的I期研究^[13]在116例可评价患者中观察到二线及以上患者的ORR仅6%,中位OS也仅为7.3个月。另外一项Ib期临床试验^[14]设计为阿替利珠单抗(d15)联合白蛋白紫杉醇(d1、8、15),20例二线及以上TNBC患者的ORR是39.4%,中位PFS和OS分别为5.1和12.4个月;与单药相比,疗效有所提高。还有研究者尝试将卡培他滨(1000 mg/m² bid×14 d, q21d)与帕博利珠单抗(200 mg, q3w)进行联合,但结果未能证明该方案比传统方案改善乳腺癌患者生存(ORR为14%,PFS为4个月,OS为15.4个月)^[15]。

除了与化疗联合以外,也有研究尝试使用PARP抑制剂与PD-1/PD-L1抑制剂联合治疗TNBC。一项临床研究^[16]将尼拉帕利与帕博利珠单抗进行联合治疗TNBC,在可评价疗效的人群($n=47$)中的ORR为21%(5例CR、5例PR),其中有3例患者持续缓解已经超过1年。在BRCA突变患者中看到联合治疗的获益更为显著,ORR是47%(7/15),中位PFS达到8.3个月;而在BRCA野生型患者中,ORR仅为11%(3/27),中位PFS是2.1个月。因此,对于BRCA突变的患者,PARP抑制剂联合PD-1/PD-L1抑制剂治疗晚期或转移性TNBC患者的方案值得进一步研究。放疗作为肿瘤治疗的方式之一,理论上可增加肿瘤新抗原、激活免疫的作用,因此与免疫治疗有协同增效的结果。一项小样本的临床研究^[17]揭示,放疗联合帕博利珠单抗在晚期TNBC中的ORR为17.6%(3/17),其中3例CR、1例病情稳定、13例病情进展。

1.3 TMB-H和dMMR/MSI-H特殊类型

2017年5月23日,美国FDA批准帕博利珠单抗用于有高度微卫星不稳定性(MSI-H)或错配修复基因缺陷(different mismatch repair, dMMR)的成人和儿童晚期或转移性实体肿瘤患者。获批所依据的研究^[18]纳入86例患者,结果发现单药帕博利珠单抗的ORR高达53%(18例CR、28例PR),2年PFS率高达53%。2020年6月17日,FDA又批准帕博利珠单抗单药用于治疗肿瘤突变负荷高(tumour mutational burden-high, TMB-H,定义为≥10 Muts/Mb)且既往治疗后疾病进展的无法切除或转移性实体瘤患者,这

是TMB首次获得美国FDA伴随诊断批准,也是帕博利珠单抗第二次获批用于泛瘤种。此次获批是基于KEYNOTE-158研究^[19],该研究是一项多中心、多队列、非随机、开放标签试验,共纳入805例患者进行TMB分析,其中105例(13%)为TMB-H(≥10个突变/Mb)患者。对790例患者进行了疗效分析,TMB-H组的ORR显著高于非TMB-H组(29% vs 6%)。在102例TMB-H的患者中,有21例为高微卫星不稳定(MSI-H),排除这些患者后,TMB-H组患者的ORR依然是29%,提示采用TMB-H预测帕博利珠单抗疗效时不受其他生物标志物的影响;此外也发现TMB和PD-L1表达无显著相关性。基于这些结果,在乳腺癌NCCN指南中,已经将帕博利珠单抗列为MSI-H/dMMR和TMB-H(≥10个突变/Mb)的治疗药物。不过可惜的是,MSI-H或者TMB-H在乳腺癌患者中的比例并不高。日本的一项研究^[20]发现,228例TNBC患者中,MSI-H发生率仅有0.9%(2/228)。美国达纳-法伯癌症研究所在62例TNBC中发现中位TMB是6个突变/Mb,TMB-H(≥10个突变/Mb)患者的比例为18%。TMB-H与非TMB-H的患者相比,PFS显著延长(12.5 vs 3.7个月, $P=0.04$)^[21]。因此,基因测序对于晚期TNBC患者的治疗有着重要的指导意义。

2 PD-1/PD-L1抑制剂对早期TNBC术前新辅助治疗中的相关研究

IMpassion031研究^[22]共入组333例II~III期的TNBC患者,按1:1随机接受10个周期的阿替利珠单抗(840 mg, q2w)或安慰剂联合化疗,化疗方案是4个周期白蛋白紫杉醇(125 mg/m², qw×12 w),序贯4个周期密集AC方案(多柔比星60 mg/m²+环磷酰胺600 mg/m², q2w×8 w),随后接受手术治疗。治疗组在术后继续给予11个周期阿替利珠单抗(1200 mg, q3w),合计1年的免疫治疗。主要终点是ITT或PD-L1阳性(IC≥1%)患者的病理完全缓解(pathological complete response, pCR,定义为ypT0/is ypN0),次要终点包括无事件生存(event-free survival, EFS)和安全性。数据截止至2020年4月3日,阿替利珠单抗+化疗组和安慰剂+化疗组分别有57.6%和41.1%的患者观察到pCR(单侧 $P=0.0044$)。根据PD-L1表达进行亚组分析,在PD-L1阳性组(IC≥1%)中pCR分别是69.0%和49.0%,PD-L1阴性组的pCR分别是48%和34%。

KEYNOTE-522^[23]是一项多中心、随机双盲、安慰剂对照的III期临床研究,1174例II~III期的TNBC按2:1的比例随机分为免疫治疗组或安慰剂组联合化

疗。784例免疫治疗组的患者在术前给予8个周期帕博利珠单抗(200 mg, q3w)+化疗,术后继续给予9个周期帕博利珠单抗(200 mg, q3w),合计17个周期即1年的治疗。390例患者接受了安慰剂+化疗。化疗方案设计是4个周期紫杉醇(80 mg/m², qw×12 w)+卡铂(AUC 5, q3w)序贯4个周期多柔比星(60 mg/m², q3w)或表柔比星(90 mg/m², q3w)+环磷酰胺(600 mg/m², q3w)。主要研究终点为ITT人群EFS以及pCR(ypT0/is ypN0)。截至2018年9月24日首次中期分析时,帕博利珠单抗+化疗组(401例)与安慰剂+化疗组(201例)相比,pCR提高了13.6%(64.8% vs 51.2%, P<0.001);其中在PD-L1阳性人群(CPS≥1%),两组pCR分别为68.9%和54.9%,在PD-L1阴性人群则分别为45.3%和30.3%。

GeparNuevo^[24]是一项随机、双盲、安慰剂对照的II期临床研究,将TNBC患者随机分为PD-L1抗体(度伐利尤单抗)组或安慰剂组,化疗方案为4个周期白蛋白紫杉醇(125 mg/m², qw×12 w)序贯4周期密集表柔比星+环磷酰胺。与IMpassion031和KEYNOTE-522不同的是,此研究中部分患者的首剂度伐利尤单抗在白蛋白紫杉醇开始前2周(窗口期)单独给药,此后与化疗同时使用。结果发现,在所有

174例患者中,度伐利尤单抗组的pCR(ypT0 ypN0)率为53.4%,安慰剂组为44.2%,差异无统计学意义(P=0.224)。但在117例参与了窗口期干预的队列中发现,度伐利尤单抗组的pCR比安慰剂组显著升高(61.0% vs 41.4%, P=0.035)。上述3项研究数据汇总于表2。

KEYNOTE-173^[25]是一项Ib期临床研究,旨在评估帕博利珠单抗与不同的化疗方案新辅助用于高危、非转移性TNBC的安全性和疗效。A~D组的化疗方案都包含了白蛋白紫杉醇(125 mg/m², qw×12 w),不同之处是A组为单药治疗,B~D组的卡铂剂量不同(AUC6、AUC5, q3w; AUC 2, qw×12w);E和F组都是普通紫杉醇(80 mg/m², qw×12 w)联合卡铂,其中E组是AUC5 q3w, F组是AUC 2 qw×12 w。各组在紫杉醇治疗结束后都会序贯4个疗程的AC方案,同时在术前的8个周期里,都会给予帕博利珠单抗200 mg, q3w治疗。最终各组有10例患者入选,结果发现各组pCR(ypT0/Tis ypN0)分别为60%、80%、80%、60%、30%和50%。由此可见,普通紫杉醇的疗效确实不如白蛋白紫杉醇,至于卡铂剂量在其中是否有关键作用,仍需进一步探索。

表2 术前新辅助治疗TNBC的临床研究数据汇总

临床试验	试验/对照组	周期数	pCR
IMpassion031	A/安慰剂+(nab-Pac- ddAC)	10	ITT人群57.6% vs 41% PD-L1 ⁺ 亚组69% vs 49%
KEYNOTE-522	K/安慰剂+(TP-AC/EC)	8	ITT人群64.8% vs 51.2% PD-L1 ⁺ 亚组68.9% vs 54.9%
GeparNuevo	D/安慰剂+(nab-Pac - EC)	9	ITT人群53.4% vs 44.2% 窗口期给药亚组61.0% vs 44.4%

A:阿替利珠单抗;K:帕博利珠单抗;D:度伐利尤单抗;nab-Pac:白蛋白紫杉醇;AC:多柔比星+环磷酰胺;ddAC:密集AC;EC:表柔比星+环磷酰胺;TP:紫杉醇+卡铂

3 PD-1/PD-L1 抑制剂对早期TNBC辅助治疗的相关研究

MIRINAE(KCSGBR18-21)是一项II期随机对照临床研究^[26],旨在新辅助化疗后残余浸润性TNBC中评估阿替利珠单抗+卡培他滨 vs 卡培他滨单药辅助治疗的疗效和安全性。阿替利珠单抗给药1年(1 200 mg, q3w, 18周期);卡培他滨(1 000 mg/m², bid×14 d, q3w, 8周期)。主要研究终点为5年无浸润疾病生存(invasive disease free survival, IDFS)率。A-BRAVE是一项III期,多中心随机对照临床试验^[27],针对那些已完成根治性治疗的(包括手术和

化疗)、具有有高复发风险的TNBC患者中评估1年的抗PD-L1抗体(avelumab)辅助治疗的疗效。该研究纳入两部分患者:A层(辅助治疗患者),包括pT>2 cm、1~3个阳性淋巴结;pT>5 cm, N0;任意T, ≥4个阳性淋巴结;B层(新辅助后患者),包括术后乳腺和/或腋窝淋巴结存在残留浸润性癌病理证据(ypT1micN0, ypT1micN0i+, ypT0N0i+被排除)。Avelumab给药1年(10 mg/kg, q2w)。主要研究终点是所有患者(A层和B层合并)中avelumab辅助治疗1年能否改善DFS。目前这两项临床研究均在进行中,也期待PD-1/PD-L1抑制剂能进一步改善术后高危TNBC患者的预后。

4 PD-L1 免疫组化结果评判标准因药而异

PD-L1 的免疫组化结果在不同的临床研究中判定标准并不一致,目前主要有3种不同的检测抗体对应的平台:22C3(DAKO平台)、SP142与SP263(Ventana平台)。22C3的检测结果主要有两种:TPS评分,是指PD-L1阳性肿瘤细胞占有所有肿瘤细胞的比例;CPS评分,是指PD-L1染色所有的阳性细胞,包括肿瘤细胞、淋巴细胞和巨噬细胞占有所有肿瘤细胞的比例。SP142的检测结果也有两种:PD-L1阳性肿瘤细胞(tumor cell, TC)或肿瘤浸润免疫细胞(immune cell, IC)在所有肿瘤细胞中的比例。目前,在TNBC中的判定指标,在使用阿替利珠单抗时要求采用SP142抗体进行检测,结果需要IC \geq 1%;在使用帕博利珠单抗时要求采用22C3抗体进行检测,结果需要CPS \geq 10%。

5 结 语

PD-1/PD-L1 抑制剂作为最重要的免疫检查点药物已经改变了TNBC的治疗实践,包括新辅助治疗和晚期的一线治疗等,不过现有的治疗模式还是与化疗联合,如何找到预测免疫治疗的“精准生物标志物”以及最终“去化疗”依然任重道远。辅助治疗作为早期乳腺癌的重要治疗组成部分,也亟需相关临床研究结果证实PD-1/PD-L1抑制剂能够进一步改善这类TNBC患者的预后。最后,需要注意的是,目前PD-1/PD-L1抑制剂种类较多,每种药物的使用标准并不统一,需要严格按照适应证临床应用。此外,免疫治疗不同于以往的化疗、靶向治疗,其独特的不良反应谱也需要临床医生给予重视。

[参 考 文 献]

- [1] PARDOLL D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 252-264. DOI: 10.1038/nrc3239.
- [2] KEIR M E, BUTTE M J, FREEMAN G J, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity[J]. *Annu Rev Immunol*, 2008, 26: 677-704. DOI:10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331.
- [3] BAE S B, CHO H D, OH M H, et al. Expression of programmed death receptor ligand 1 with high tumor-infiltrating lymphocytes is associated with better prognosis in breast cancer[J/OL]. *J Breast Cancer*, 2016, 19(3): 242-251[2021-03-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5053308/>. DOI:10.4048/jbc.2016.19.3.242.
- [4] REN Z G, XU J M, BAI Y X, et al. Sintilimab plus a bevacizumab biosimilar (IBI305) versus sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENT-32): a randomised, open-label, phase 2-3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7): 977-990. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00252-7.
- [5] CHOUERI T K, TOMCZAK P, PARK S H, et al. Adjuvant pembrolizumab after nephrectomy in renal-cell carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(8): 683-694. DOI:10.1056/nejmoa2106391.
- [6] ZHOU C, WU L, FAN Y, et al. Sintilimab plus platinum and gemcitabine as first-line treatment for advanced or metastatic squamous NSCLC: results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ORIENT-12)[J]. *J Thorac Oncol*, 2021, 16(9): 1501-1511. DOI:10.1016/j.jtho.2021.04.011.
- [7] SCHMID P, ADAMS S, RUGO H S, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(22): 2108-2121. DOI:10.1056/NEJMoa1809615.
- [8] SCHMID P, RUGO H S, 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. DOI: 10.1016/s1470-2045(19)30689-8.
- [9] CORTES J, CESCO D W, RUGO H S, 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. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32531-9.
- [10] 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. DOI: 10.1093/annonc/mdy518.
- [11] NANDA, CHOW L Q, DEES E C, 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. DOI:10.1200/JCO.2015.64.8931.
- [12] ADAMS S, SCHMID P, RUGO H S, 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. DOI:10.1093/annonc/mdy517.
- [13] EMENS L A, CRUZ C, EDER J P, 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. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.4224.
- [14] ADAMS S, DIAMOND J R, HAMILTON E, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel in the treatment of metastatic triple-negative breast cancer with 2-year survival follow-up: a phase I b clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(3): 334-342. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5152.
- [15] SHAH A N, FLAUM L, HELENOWSKI I, et al. Phase II study of pembrolizumab and capecitabine for triple negative and hormone receptor-positive, HER2-negative endocrine-refractory metastatic breast cancer[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000173 [2021-03-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7057426/>. DOI:10.1136/jitc-2019-000173.
- [16] VINAYAK S, TOLANEY S M, 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. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.1029.

- [17] HO A Y, BARKER C A, ARNOLD B B, et al. A phase 2 clinical trial assessing the efficacy and safety of pembrolizumab and radiotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer [J]. *Cancer*, 2020, 126(4): 850-860. DOI:10.1002/cncr.32599.
- [18] LE D T, DURHAM J N, SMITH K N, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade[J]. *Science*, 2017, 357(6349): 409-413. DOI:10.1126/science.aan6733.
- [19] MARABELLE A, FAKIH M, LOPEZ J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(10): 1353-1365. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30445-9.
- [20] KURATA K, KUBO M, KAI M, et al. Microsatellite instability in Japanese female patients with triple-negative breast cancer[J]. *Breast Cancer*, 2020, 27(3): 490-498. DOI: 10.1007/s12282-019-01043-5.
- [21] BARROSO-SOUSA R, KEENAN T E, PERNAS S, et al. Tumor mutational burden and PTEN alterations as molecular correlates of response to PD-1/L1 blockade in metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(11): 2565-2572. DOI:10.1158/1078-0432.ccr-19-3507.
- [22] MITTENDORF E A, ZHANG H, BARRIOS C H, 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31953-X.
- [23] 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. DOI:10.1056/NEJMoa1910549.
- [24] 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. DOI:10.1093/annonc/mdz158.
- [25] SCHMID P, SALGADO R, PARK Y H, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy as neoadjuvant treatment of high-risk, early-stage triple-negative breast cancer: results from the phase 1b open-label, multicohort KEYNOTE-173 study[J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(5): 569-581. DOI:10.1016/j.annonc.2020.01.072.
- [26] PARK I H, KIM G M, KIM J H, et al. Randomized, phase II trial to evaluate the efficacy and safety of atezolizumab plus capecitabine adjuvant therapy compared to capecitabine monotherapy for triple receptor-negative breast cancer (TNBC) with residual invasive cancer after neoadjuvant chemotherapy (MIRINAE trial, KCSG-BR18-21) [J/OL]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_Suppl): TPS597 [2021-03-01]. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_Suppl.TPS597. DOI:10.1200/jco.2020.38.15_suppl.tps597.
- [27] CONTE P F, DIECI M V, BISAGNI G, et al. Phase III randomized study of adjuvant treatment with the ANTI-PD-L1 antibody avelumab for high-risk triple negative breast cancer patients: The A-BRAVE trial[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15_Suppl): TPS598 [2021-03-01]. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.TPS598. DOI:10.1200/jco.2020.38.15_suppl.tps598.

[收稿日期] 2021-03-22

[修回日期] 2021-08-20

[本文编辑] 黄静怡