

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.02.001

· 专家论坛 ·

## PD-1/PD-L1 抑制剂治疗乳腺癌：现状、问题与对策

邵亦成, 蒋敬庭(苏州大学附属第三医院, 江苏省肿瘤免疫治疗工程技术研究中心, 苏州大学细胞治疗研究院, 江苏 常州 213003)



**蒋敬庭** 医学博士、教授, 临床肿瘤学博士生导师, 免疫学博士生导师。享受国务院政府特殊津贴, 江苏省有突出贡献中青年专家, 江苏省最美科技工作者。现任苏州大学细胞治疗研究院院长, 苏州大学附属第三医院(常州市第一人民医院)副院长。兼任中国研究型医院学会生物治疗学专业委员会副主任委员, 江苏省生物技术协会副理事长、江苏省研究型医院学会生物治疗学专业委员会主任委员、江苏省免疫学会肿瘤免疫专业委员会主任委员。主要研究方向为肿瘤免疫学与临床免疫治疗, 主持国家重点研发项目、国家科技支撑项目、海外及港澳学者合作研究基金、国家自然科学基金等项目共计 23 项; 曾获得江苏省科技进步奖 4 项, 江苏省医学科技奖 2 项, 江苏省卫生医学新技术引进奖 16 项。以第一或通信作者身份发表 SCI 论文 184 篇, 获国家发明专利 14 项。共培养博士后 11 人、博士研究生 31 人、硕士研究生 27 人。

**[摘要]** PD-1/PD-L1 抑制剂在乳腺癌免疫治疗中的应用已逐渐成为一种重要的治疗手段, 然而对乳腺癌, 尤其是三阴性乳腺癌(TNBC)的免疫治疗仍存在某些亟待解决的科学问题, 包括 PD-1/PD-L1 抑制剂单药治疗的有效率欠佳, 目前尚无明确的生物标志物来有效筛查治疗敏感人群, 免疫相关不良反应(irAE)的发生率高。为了提高疗效和减少 irAE 的发生, 采取以下措施是非常重要的: 探讨 PD-1/PD-L1 抑制剂与其他药物的联合应用方案; 采用纳米技术开发选择性靶向肿瘤细胞的纳米载体, 降低抗肿瘤药物毒性并提高疗效; 探寻开发可预测免疫治疗反应潜力的生物标志物; 早期识别和诊疗 irAE 并建设多学科诊疗协作组(MDT)模式。随着这些措施的积极推进和问题的不断解决, PD-1/PD-L1 抑制剂在乳腺癌的治疗中必将呈现出更为广阔的应用前景。

**[关键词]** 乳腺癌; 免疫治疗; PD-1/PD-L1; 免疫相关不良反应

**[中图分类号]** R737.9; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)02-0099-09

## PD-1/PD-L1 inhibitors for breast cancer: current status, problems and countermeasures

TAI Yicheng, JIANG Jingting (The Third Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Engineering Research Center of Tumor Immunotherapy, Cell Therapy Institute of Soochow University, Changzhou 213003, Jiangsu, China)

**[Abstract]** PD-1/PD-L1 inhibitors have emerged as an important therapeutic tool in breast cancer immunotherapy. However, certain scientific issues remain to be addressed urgently in immunotherapy for breast cancer, especially for triple-negative breast cancer (TNBC), including the poor efficiency of PD-1/PD-L1 inhibitor monotherapy, the lack of explicit biomarkers to effectively screen treatment-sensitive populations, and the high incidence of immune-related adverse events (irAEs). In order to improve the treatment efficacy and reduce the incidence of irAEs, it is important to take some measures, such as exploring combined treatment of PD-1/PD-L1 inhibitors and other drugs, using nanotechnology to develop nanocarriers that selectively target tumor cells to reduce the toxicity and increase the efficacy of antitumor drugs, exploring biomarkers that can predict the response potential of immunotherapy, and early identification and treatment of irAEs and the construction and development of a multidisciplinary team (MDT) model. As these measures are actively promoted and the problems continue to be solved, PD-1/PD-L1 inhibitors will certainly have a broader application prospect in the treatment of breast cancer.

**[Key words]** breast cancer; immunotherapy; PD-1/PD-L1; immune-related adverse events (irAEs)

[Chin J Cancer Biother, 2023, 30(2): 99-107. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.02.001]

**[基金项目]** 国家自然科学基金(No.32270955); 江苏省重点研发计划专项资金项目(No.BE2022719); 江苏省中医药科技发展计划专题研究项目(No. ZT202115); 常州市社会发展科技支撑项目(No.CE20215030)

**[作者简介]** 邵亦成(1983—), 女, 博士生, 主治医师, 主要从事乳腺肿瘤治疗的研究, E-mail: tyc3317@suda.edu.cn

**[通信作者]** 蒋敬庭, E-mail: jiangjingting@suda.edu.cn

乳腺癌作为全球女性最常见的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>, 严重威胁着全球女性的健康。目前, 常规疗法如手术、化疗、内分泌治疗等的疗效在乳腺癌患者中得到了充分的肯定。然而, 一些特殊的乳腺癌亚型, 如三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC), 因恶性程度高、侵袭性强、缺乏有效的治疗靶点, 经常规治疗后, 短时间内仍易出现复发转移, 是公认的预后最差的乳腺癌类型。因此, 寻找乳腺癌新的分子靶标和新的疗法, 对于乳腺癌患者意义重大。

近年来, 免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)疗法已被证实延长了多种实体瘤患者的生存期, 为肿瘤治疗提供了新的策略<sup>[2]</sup>。靶向程序性死亡受体-1(programmed death 1, PD-1)及其配体PD-L1(programmed death-ligand-1)是目前乳腺癌治疗领域应用最为广泛的ICI。乳腺癌长期以来被认为是一种免疫学上的“冷”肿瘤。TNBC约占所有乳腺癌的15%左右, 由于雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人表皮生长因子受体2(HER2)均为阴性表达, 缺少治疗靶点, 通常被认为是最难治愈的乳腺癌类型。近期研究<sup>[3]</sup>证实, TNBC具有高突变负荷、高肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)和高PD-L1基因或蛋白的表达, 表明它具有强免疫原性, 是最有希望得益于免疫治疗的乳腺癌亚型。因此, PD-1或PD-L1抑制剂的临床试验主要集中在TNBC亚型上。目前用于乳腺癌治疗的PD-1/PD-L1抑制剂较少, 主要分为PD-1单抗: 帕博利珠单抗(pembrolizumab)、纳武单抗(nivolumab); 以及PD-L1单抗: 阿替利珠单抗(atenzolizumab)、阿维单抗(avelumab)、卡瑞利珠单抗(camrelizumab)德瓦鲁单抗(durvalumab)两大类。

## 1 现状

PD-1属于CD28/CTLA-4受体亚家族, 主要在T细胞、B细胞、NKT细胞、单核细胞和DC上表达。PD-L1是PD-1的配体之一, 在淋巴细胞、抗原提呈细胞、心肌内皮细胞、胸腺皮质上皮细胞等细胞中广泛表达。正常细胞中的PD-1激活后能使T细胞失去攻击能力, 从而调控慢性炎症引起的组织损伤<sup>[4]</sup>。然而, 肿瘤细胞能够上调PD-L1的表达, 导致TIL失去杀伤能力, 致使肿瘤生长过度。因此, 可通过阻断PD-1/PD-L1通路, 诱导肿瘤细胞凋亡及破坏免疫逃逸系统, 以达到杀伤肿瘤细胞的目的。

### 1.1 PD-1抑制剂

帕博利珠单抗是一种针对PD-1的人源化IgG4抗体, 是首个获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于不可切除或转移性黑色素瘤的PD-1抑制剂<sup>[5]</sup>。在乳腺癌方面, 一项Ib期的小规模试验(KEYNOTE-

012)<sup>[6]</sup>首次观察了帕博利珠单抗单药治疗32例晚期PD-L1阳性的TNBC患者, ORR为18.5%, 其不良反应与其他试验中PD-1单抗治疗的描述相似<sup>[7]</sup>, 提示对于PD-L1表达阳性的TNBC患者, 帕博利珠单抗具有良好抗肿瘤活性。KEYNOTE-086的II期研究<sup>[8]</sup>进一步评估了在转移性TNBC中使用帕博利珠单抗单药的疗效, 结果显示, 在化疗经治的转移性TNBC患者中的总ORR为5.3%, 结果与PD-L1表达高低无关; 但在初治的PD-L1阳性晚期TNBC亚组中, 其ORR则达到了21.4%<sup>[9]</sup>, 表明帕博利珠单抗单药在转移性TNBC且PD-L1阳性亚组的一线治疗中效果显著。III期临床试验(KEYNOTE-119)<sup>[10]</sup>显示出与KEYNOTE-086相似的结果, 预处理的转移性TNBC单药帕博利珠单抗与单药化疗相比, PFS或OS没有任何改善。

### 1.2 PD-L1抑制剂

通过直接封闭PD-L1来抑制与PD-1和B7-1受体的结合, 从而逆转T细胞抑制。一项I期试验结果<sup>[11]</sup>显示, 115例预处理患者的ORR为10%, 相比之下, PD-L1阴性患者无改善。在58例接受预治疗的患者中, 评估阿维单抗作为单药治疗的Ib期JAVELIN试验<sup>[12]</sup>显示, ORR仅为5.2%。这些研究表明, 单一药物在治疗转移性TNBC患者的疗效有限, 在已经接受治疗的转移性组中的ORR特别低。

### 1.3 与化疗药物的联合使用

PD-1/PD-L1抑制剂单药治疗对肿瘤负荷不重的转移性TNBC是有效的。多项单一抗体治疗乳腺癌的临床药物试验<sup>[6-10, 12]</sup>都表现出了一定的临床应答。然而, 在肿瘤进展和高转移性肿瘤负荷的患者中, 单药PD-1/PD-L1抑制剂的疗效并不令人满意。化疗被认为可以增加患者对PD-1/PD-L1抑制剂的抗癌反应。紫杉醇类药物具有激活Toll样受体的能力, 尤其是增加DC活性<sup>[13]</sup>。因此, 有研究开始关注PD-1/PD-L1抑制剂与化疗药物的联合治疗, 以期能提高临床疗效。

首个研究免疫疗法联合化疗的IMpassion130试验<sup>[14]</sup>评估了阿替利珠单抗联合白蛋白紫杉醇治疗晚期初治TNBC患者的疗效, 结果显示, 在PD-L1阳性组中, 阿替利珠单抗联合组和安慰剂组的PFS分别为7.5个月和5.0个月, 中位OS分别为21.3个月和17.6个月。另一项随机、双盲、III期试验(KEYNOTE-355)<sup>[15]</sup>发现, 在表达PD-L1的TNBC患者中, 帕博利珠单抗联合化疗组较安慰剂组可显著改善PFS, 但仅在PD-L1联合阳性评分(combined positive score, CPS)≥10的患者亚组中获益具有统计学意义。

由于联合化疗和PD-1/PD-L1抑制剂在转移性病例中取得了很好的效果, 现在已经在早期TNBC中进

行研究, 到目前为止, 这些研究已经取得了初步成功。2022年报道的KEYNOTE-522<sup>[16]</sup>研究证实了在早期TNBC患者新辅助和辅助治疗中使用帕博利珠单抗联合化疗能够显著提高病理完全缓解率(pathologic complete remission, pCR)和36个月无事件生存率(event-free survival, EFS)。目前正在开展的几项试验将进一步阐明PD-1/PD-L1抑制

剂在新辅助治疗TNBC中的疗效, 以及这些药物是否应用做辅助治疗。其中的两项关键试验(即SWOG S1418和A-brave试验)正在研究抗PD-1/PD-L1单药治疗辅助是否能延长EFS或DFS。同时, 两项大型试验正在调查在新辅助和辅助治疗中加用阿替利珠单抗是否会延长EFS或DFS(NSABP B-59试验和IMpassion030试验)。

表1 PD-1/PD-L1抑制剂治疗乳腺癌的临床试验

试验名称	乳腺癌类型	样本数量 (n)	治疗药物	ORR/%	PFS/月	OS/月	文献
单药							
KEYNOTE-012	TNBC	32	帕博利珠单抗	18.5	1.9	11.2	[8]
KEYNOTE-086A	TNBC(二线以上)	170	帕博利珠单抗	5.3	2.0	9.0	[10]
KEYNOTE-086B	TNBC, PD-L1 <sup>+</sup> (一线)	84	帕博利珠单抗	21.4	2.1	18.0	[10]
KEYNOTE-028	ER <sup>+</sup> , HER2 <sup>-</sup> , PD-L1 <sup>+</sup>	25	帕博利珠单抗	12	1.8	8.6	[17]
KEYNOTE-119	TNBC	312	帕博利珠单抗	24	2.1	9.9	[12]
JAVELIN	所有类型乳腺癌	168	阿维单抗	3.0	2.3	8.1	[14]
	TNBC	58	阿维单抗	5.2	2.3	9.2	[14]
联合用药							
IMpassion130	TNBC(一线)	451	阿替利珠单抗+白蛋白紫杉醇	56.9	7.2	21.0	[16]
	PD-L1 <sup>+</sup>	185	阿替利珠单抗+白蛋白紫杉醇	58.9	7.5	25.0	[16]
KEYNOT-355	TNBC	566	帕博利珠单抗+化疗	-	25.9	-	[18]
	PD-L1 CPS≥10	103	帕博利珠单抗+化疗	-	9.7	-	[18]
	PD-L1 CPS≥1	211	帕博利珠单抗+化疗	-	7.6	-	[18]
KEYNOT-522	TNBC	1 174	帕博利珠单抗+新辅助化疗	pCR为64.8	3年EFS 为84.5	-	[19]

## 2 问题

众所周知, 肿瘤异质性和肿瘤微环境免疫抑制是制约免疫治疗疗效的两大重要因素。不良反应和肿瘤微环境目前是使用PD-1/PD-L1抑制剂的最大障碍。

### 2.1 治疗效率低

靶向PD-1/PD-L1轴的肿瘤免疫疗法改变了多种癌症的治疗标准。但是免疫疗法仅对部分人群有效, 各个临床研究的ORR绝大部分<20%, 中位PFS也大多<3个月, 中位OS则<24个月。即仅在少数患者中能观察到持久的抗肿瘤反应。因此, 需要开发针对其他免疫抑制机制的新策略来增强抗癌能力, 以提高免疫疗法在ICI抵抗患者中的临床疗效。

### 2.2 免疫相关不良反应(immune-related adverse event, irAE)发生率高

免疫治疗会过度激活免疫系统, 引起机体各种各样的免疫反应, 称为irAE<sup>[19]</sup>。irAE发生的确切病理生理学机制尚不清楚, 一般认为与免疫检查点在

维持免疫稳态中的作用有关, PD-1/PD-L1抑制剂对T细胞功能的去抑制可能导致irAE。T细胞活化通过导致炎症细胞因子和B细胞介导的自身抗体的产生来促进irAE的发展。

irAE根据美国国家癌症研究所的不良事件通用术语标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)进行分级, 该标准按1~5个等级评分, 按严重程度升序排列。一项Meta分析报告了接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗的27项研究中共有1 746例乳腺癌患者的irAE发生率: 34%的患者经历过任何等级的irAE, 15%的患者经历过3~4级的irAE。特别是抗PD-1和抗PD-L1抗体治疗, 分别在28%和53%的患者中报告了irAE。与阿替利珠单抗(74%)和纳武单抗(81%)相比, 帕博利珠单抗(18%)和阿维单抗(10%)的irAE发生率显著降低<sup>[17]</sup>。irAE表现多样, 从轻微的流感样症状到更严重如肺炎、结肠炎、肝炎和内分泌疾病等, 有可能导致需要终身替代疗法的irAE。在极少数情况下甚至可发生致命性的irAE, 包括严重结肠炎、肺炎、肝炎、脑炎、中毒性表皮坏死松解

症、心肌炎、肾上腺皮质功能不全和自身免疫性1型糖尿病(表现为糖尿病酮症)。有文献<sup>[20]</sup>报道了复发性TNBC患者接受化疗联合PD-1抑制剂,导致严重的免疫相关性肝炎和心肌炎。一项纳入了46项研究、12 808份病例的Meta分析<sup>[21]</sup>报告,接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗的患者致死率为0.17%。致死性irAE因不同的治疗方案而异,肺炎(35%)、肝炎(22%)和神经毒性(15%)最常见于抗PD-1/抗PD-L1抗体治疗<sup>[22]</sup>。

### 3 对 策

鉴于目前乳腺癌免疫治疗有效率低,irAE发生率高,PD-1/PD-L1抑制剂单药或联合化疗的治疗效果并不令人满意。因此,探索新的治疗方案成为临床研究的热点,以期能优化治疗方案,提高临床疗效,降低药物不良反应。

#### 3.1 调整联合用药方案

3.1.1 与抗血管生成药物联用 抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)疗法的免疫调节作用包括促DC成熟、肿瘤血管正常化、高内皮细胞微静脉(high-endothelial venule, HEV)的形成,这可以增加免疫细胞对肿瘤的浸润,并将免疫抑制性肿瘤微环境重新编程为免疫允许性环境<sup>[23]</sup>。虽然在一项含有贝伐单抗(bevacizumab)的术前化疗临床试验(SWOG S0800)<sup>[24]</sup>中,对乳腺癌样本治疗前和治疗后的免疫谱进行比较,并未发现贝伐单抗的免疫基因特征的具体变化。但鉴于将针对VEGF的疗法与PD-1/PD-L1抑制剂相结合的临床前理由,联合治疗有望克服免疫原性较差的肿瘤对免疫疗法的欠佳反应。PD-1/PD-L1抑制剂和抗VEGF抑制剂的联合疗法已经在各种癌症中得到了评估,包括非小细胞肺癌、肾细胞癌和肝细胞癌<sup>[25-27]</sup>。

MILES等<sup>[28]</sup>对三项研究的数据进行了Meta分析,结果提示,在晚期TNBC亚组中贝伐单抗联合化疗在改善ORR和PFS数据中起着关键作用。一项开放标签、单臂II期试验FUTURE-C-PLUS(即免疫调节型臂)的研究结果<sup>[29]</sup>显示,在病情普遍较严重的入组患者(IHC CD8<sup>+</sup>≥10%,47.9%伴有≥3处转移,50%的患者伴有肺转移,20.8%的患者伴有肝转移)中,PD-1单抗联合卡瑞利珠单抗联合VEGF抑制剂法米替尼(famitinib)和白蛋白紫杉醇,ORR高达81.3%,大大提高了转移性TNBC一线治疗的ORR。这个数据在转移性TNBC中可以说是带来了革命性的突破。

3.1.2 与PARP抑制剂等药物联用 多聚(ADP-核糖)聚合酶[poly-(ADP-ribose) polymerase, PARP]抑制剂已成为治疗具有BRCA1/2突变的转移性乳腺癌患者的新方法。临床前数据表明,PARP抑制剂可

上调PD-L1的表达,联合PD-1/PD-L1抑制剂可增强抗肿瘤活性<sup>[30]</sup>。

TOPACIO/KEYNOTE-162临床试验<sup>[31]</sup>研究评估了帕博利珠单抗和尼拉帕尼(niraparib)的组合在47例II期转移性TNBC患者中的ORR为21%。一项德瓦鲁单抗和奥拉帕尼(olaparib)的I/II期MEDIOLA研究<sup>[32]</sup>发现,具有种系BRCA突变的HER2阴性的转移性乳腺癌患者,ORR可达63.3%。I-SPY2试验<sup>[33]</sup>的最新报告显示,在紫杉醇的基础上加用德瓦鲁单抗和奥拉帕尼作为新辅助治疗,将II~III期HER2阴性乳腺癌的pCR率从20%提高到37%。

多学科全方位联合治疗是肿瘤治疗的趋势。此外,PD-1/PD-L1单抗联合放疗<sup>[34]</sup>、其他靶向治疗<sup>[35-36]</sup>、肿瘤疫苗<sup>[37]</sup>等的临床试验也已经开展,包括新的佐剂和佐剂环境的研究。虽然这些试验尚未给出明确结论,但确实是潜在的治疗选择。多项临床试验中联合治疗比单药治疗的表现更好。然而,联合治疗的机制尚不完全清楚,需要更多的分子研究来找出联合治疗的机制,以探索更好的联合选择,包括但不限于免疫治疗、靶向治疗和放疗之间的组合。此外,对于联合治疗,使用药物的顺序和时间也值得探索,不同的给药方式可能会影响同一组合的治疗效果。目前的临床证据不足以确定术后佐剂、新佐剂或序贯治疗疗效及序贯治疗的给药顺序。

3.1.3 与其他ICI联用 早在2020年3月,美国FDA就批准了纳武单抗与CTLA-4抑制剂伊匹木单抗(ipilimumab)联用治疗肝细胞癌患者,成为针对肝细胞癌患者的首个双重免疫疗法。2022年欧洲肿瘤内科学会(ESMO)大会报道了II期BELLINI试验的结果,在早期TNBC患者中,抗PD-1单抗联合抗CTLA-4单抗4周后免疫激活增强,其中相当一部分患者出现临床反应,突显出双ICI联合对TNBC患者的治疗潜力。2022年第45届圣安东尼奥乳腺癌研讨会(SABCS)上公布的是一项Ib/II期、开放、多中心的临床研究,旨在评估一款PD-L1/CTLA-4双特异性抗体(KN046)联合白蛋白结合型紫杉醇在晚期TNBC患者中的疗效。研究结果显示,无论患者的PD-L1是否阳性,KN046联合白蛋白结合型紫杉醇对晚期TNBC患者都显示出PFS和OS获益,中位OS尚未成熟,初步结果显示其可达27.73个月,24个月OS率为60.1%。此外,KN046耐受性良好。

#### 3.2 采用纳米材料提高药物输送的精准度

随着纳米技术的发展,基于纳米医学和生物材料的免疫疗法为肿瘤治疗提供了新的机遇。纳米药物在肿瘤治疗中具有独特的优势,例如提高药物精度和生物利用度以及减少免疫治疗引起的irAE<sup>[38]</sup>。

利用新的纳米技术找到加强免疫疗法或肿瘤特异性T细胞向肿瘤微环境输送的方法,也有可能使乳腺癌以及其他实体瘤患者的免疫疗法的活性得到优化。

目前正在研究纳米颗粒作为改善ICI和其他免疫调节剂的生物分布的手段,已经在乳腺癌模型中研究了超过20种不同的纳米颗粒,可以增加抗肿瘤免疫反应<sup>[39]</sup>。这些生物材料的组成可能基于脂质的(脂质体化合物)、聚合物的(蛋白/多糖)、无机的(金),或这些类别化合物的混合体。临床前研究<sup>[40]</sup>表明,将抗原和免疫刺激分子封装在纳米颗粒中,可以更有针对性地将这些化合物输送到淋巴结中,与可溶性化合物相比,可以更有效地促进肿瘤特异性T和B细胞反应的启动。

已进行临床前评估的癌症免疫治疗生物材料的一个例子是一种脂质纳米粒子,它同时含有CSF-1受体抑制剂和丝裂原激活蛋白激酶抑制剂。在乳腺癌小鼠模型中,这种纳米粒子被证明能在TAM中积累到很高的水平,使肿瘤微环境内的巨噬细胞表型从M2(促肿瘤性)转变为M1(抗肿瘤性)。与单独使用任何一种纳米粒子成分相比,使用双重抑制剂纳米粒子能更有效地抑制肿瘤生长<sup>[41]</sup>。另一种已经显示出活性的生物材料是一种基于肽的纳米复合物,它携带免疫刺激的寡核苷酸,在体外激活免疫细胞的炎症途径的效力增强<sup>[42]</sup>。这种传递TLR9特异性CpG配体的纳米颗粒在几种小鼠癌症模型中抑制了局部和远处肿瘤的生长,还增强了CTLA-4阻断的活性<sup>[42]</sup>。虽然目前有许多针对乳腺癌的临床试验,将纳米粒子修饰的化学治疗剂与ICI结合起来,但还没有一个试验包含纳米粒子修饰的免疫治疗剂的递送。

### 3.3 研发筛选受益患者的标志物

PD-1/PD-L1抑制剂对TNBC有明显的治疗作用,但仅使部分患者受益,因此筛选出更有可能从免疫治疗中受益的患者亚群,对实现精准治疗就显得相当重要。通过研发生物标志物来确定可能从PD-1/PD-L1抑制剂治疗中获益的人群,这是研究人员正在积极研究的领域。最成熟的生物标志物之一是PD-L1。在IMpassion130试验<sup>[14]</sup>中,免疫细胞上有PD-L1表达的TNBC患者获得了最大的临床获益。在KEYNOTE-522试验中,pCR的改善(约15%)虽然并不取决于PD-L1的表达;然而,PD-L1阳性人群的总体pCR率最高,为81.7%。在其他新辅助PD-1/PD-L1抑制剂研究中,巨噬细胞和肿瘤细胞上的PD-L1表达已被证明是预测pCR的可能因素<sup>[43]</sup>。

定量和定性的TIL水平也显示了预测患者对PD-1/PD-L1抑制剂反应的前景。在IMpassion130试验<sup>[14]</sup>中,有较高CD8<sup>+</sup>TIL的转移性TNBC患者在接受

化疗-免疫治疗时表现出更高的PFS和OS。在接受基于帕博利珠单抗和化疗联合治疗的早期TNBC患者中,较高数量的TIL和PD-L1表达与较高的pCR和ORR的改善有关<sup>[44]</sup>。在早期TNBC人群中,表达高水平免疫检查点分子的CD8<sup>+</sup>组织驻留记忆T细胞分化的TIL特征与早期TNBC人群的OS有关联,并且比单独的CD8<sup>+</sup>TIL人群具有更好的预后作用<sup>[45]</sup>。

复旦大学附属肿瘤医院邵志敏教授团队<sup>[46]</sup>通过分析465例中国TNBC患者的临床病理、基因组及转录组数据,将TNBC分型简化为四型,分别为腔内雄激素受体型、免疫调节型、基底样免疫抑制型及间充质样型,并在此基础上揭示了各亚型关键的分子靶标,提出基于“复旦分型”的精准治疗策略。基于TNBC的分子亚型的靶向治疗有可能为难治性TNBC患者带来临床益处。但多组学分子分型因经济技术原因在临床推广受限,邵志敏教授团队<sup>[47]</sup>在此基础上发展了新的分型方式,利用临床上常用的免疫组化(immunohistochemistry, IHC)标志物(雄激素受体、CD8、FOXC1、DCLK1),把它们作为TNBC亚型分型指标。针对多线治疗失败的TNBC患者开展了名为“FUTURE(FUSCC-TNBC-Umbrella)”的精准治疗伞形临床试验,以评估这些靶标的功效<sup>[47]</sup>。2021年美国临床肿瘤学会(ASCO)年会上,邵志敏教授团队<sup>[48]</sup>公布的FUTURE-C-PLUS(C臂也就是免疫调节型臂中)的研究结果,FUTURE-C-PLUS研究的入组患者(IHC CD8<sup>+</sup>≥10%)病情普遍较严重,47.9%的患者伴有≥3处转移、50%的患者伴有肺转移、20.8%的患者伴有肝转移。采用PD-1单抗联合化疗(卡瑞利珠单抗+白蛋白紫杉醇方案),疗效数据ORR高达81.3%,是目前转移性TNBC一线治疗的最高ORR,9个月的PFS率为60.2%(95%CI: 43.2%~77.3%),10个月PFS率为53.4%。这些成果体现了精准分型下的治疗优势,具有临床指导意义,打开了TNBC精准治疗的大门,为TNBC患者带来了新希望。

其他正在研究的生物标志物包括肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)、微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)和BRCA状态。TNBC比其他乳腺癌亚型有更多的TMB或非同义体细胞突变。在其他癌症中,较高的TMB与PD-1/PD-L1抑制剂治疗的反应改善有关。一项研究结果<sup>[49]</sup>表明,在TNBC中较高水平的TMB与高TIL浸润相关,且预后更好。此外,在临床试验中,对这些体细胞突变特异的TIL的过继转移在乳腺癌和其他上皮癌的转移环境中介导了持久的完全反应<sup>[50]</sup>。MSI水平高的肿瘤已被证明对基于PD-1/PD-L1抑制剂的免疫疗法有高反应性,而且帕博利珠单抗已被美国FDA批准可

用于任何带有 MSI 的转移性实体肿瘤。然而, 现有的研究<sup>[51]</sup>显示乳腺癌中 MSI 的发生率不高, 仍需进行充分评估。BRCA1 突变易导致 TNBC, 而且已知 BRCA1 缺陷的 TNBC 也有较高的 TIL 水平、较高的体细胞突变水平和较高的免疫调节基因水平, 这也代表一个从免疫治疗方法中受益的亚组<sup>[52]</sup>。这些研究在不断地探索免疫治疗在 TNBC 治疗中的更多可能性, 为 TNBC 患者提供了新的治疗策略。

### 3.4 irAE 的精细全程管理

在 ICI 治疗期间出现的 irAE 称为急性 irAE, 治疗完成后出现的 irAE 称为延迟 irAE, 而 ICI 停药后持续超过 12 周的 irAE 称为慢性 irAE。irAE 几乎可以影响任何器官系统, 并且广泛临床表现一起发生, 需要多学科协作管理。因此, 早期发现症状和及时干预对于有效应对 irAE 非常重要。

**3.4.1 irAE 的处理原则** 以“预防、评估、检查、治疗、监测”作为 ICI 安全管理的重要原则, 做到早期发现、准确诊断、精准治疗。

预测 irAE 的发生, 可能包括评估个人和/或遗传风险因素。研究表明, 肥胖、肾脏疾病和个人或家族的自身免疫性疾病史与风险增加有关, 而其他因素, 如糖皮质激素使用史或女性性别, 可能具有保护作用。目前, irAE 的治疗包括停用 PD-1/PD-L1 抑制剂, 使用糖皮质激素和/或单克隆抗体, 包括 TNF 抗体(英夫利昔单抗)或 IL-6 抗体(托珠单抗)。

按照分级管理原则, 即根据 irAE 的不同分级选择不同剂型和剂量的糖皮质激素进行处理。糖皮质激素应在早期足量使用。在部分情况下, 需要联合使用其他免疫抑制剂。一般而言, 发生 1 级 irAE(神经系统、血液学和心脏毒性除外), PD-1/PD-L1 抑制剂治疗可以继续, 但需密切监测。对于 2 级 irAE 的患者, 建议使用 0.5~1 mg/kg 泼尼松龙进行糖皮质激素治疗, 并应暂停 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗, 直到毒性消退至 ≤1 级。对于 3 级 irAE, 应立即中止 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗; 患者需接受高剂量糖皮质激素治疗(口服泼尼松龙 1~2 mg/kg/d 或静脉注射当量), 直至症状消退至 ≤1 级, 糖皮质激素的剂量应在 4~6 周内缓慢减少。在某些情况下(如肺炎和肝炎), 可能需要更长的糖皮质激素减量周期(6~8 周或更长时间)来预防复发性 irAE。如果糖皮质激素使用后 1~3 d 内没有改善, 可以考虑其他免疫抑制剂和免疫调节剂。当 irAE 恢复到 ≤1 级时, 重新开始 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗需谨慎考虑。文献<sup>[53]</sup>报告了在 2013—2020 年间接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的 5 363 例患者中, 6.8% 需要额外的 irAE 免疫抑制剂。所有经历 4 级 irAE 的患者都应永久停止 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗,

但通过激素替代治疗控制的 4 级内分泌疾病患者除外。甲状腺功能减退和无症状甲状腺毒症者可继续 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗。对于血流动力学不稳定的肾上腺皮质功能不全患者, 建议在急性症状消退并开始激素替代治疗之前进行 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗<sup>[54]</sup>。大多数 irAE 的治疗通常限制在几个月内, 但使用激素替代疗法治疗甲状腺疾病和肾上腺皮质功能不全的治疗通常需终生维持。虽然甲状腺和肾上腺疾病是通过激素替代疗法而不是糖皮质激素疗法来治疗的, 但糖皮质激素的逆转炎症机制有待研究。

**3.4.2 irAE 的多学科诊疗协作组 (multidisciplinary team, MDT) 管理模式** irAE 是由针对宿主正常器官的过度免疫反应引起的, 几乎可影响全身所有器官, 起病隐匿且临床表现多样。irAE 发生的个体、时间、类型和临床表现常常具有不确定性, 不同 ICI 引起的 irAE 发生机制和特征不一样, 甚至同一类别 ICI 产生的 irAE 特征也有所不同。常规的诊疗多为专科会诊或转诊, 多学科诊疗活动也多集中于肿瘤相关学科, 其他临床专科参与度低, 尚未形成标准化管理模式。因此, MDT 标准化管理迫在眉睫。由中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫治疗专家委员会、CSCO 抗肿瘤药物安全管理专家委员会组织领域内多学科专家, 参考国内外对 irAE 的 MDT 管理经验共同发布了《免疫检查点抑制剂相关的毒性多学科诊疗协作组建设中国专家共识》<sup>[55]</sup>。该专家共识在 irAE 的 MDT 的组织架构和职责、工作形式、标准流程、评估方法等核心内容方面制定了标准化流程, 提高了 MDT 讨论的质量和效率, 为 irAE 的 MDT 构建提供方向性指引, 优化国内 irAE 管理水平, 提高肿瘤治疗医生的 irAE 处理能力, 减轻患者痛苦, 提高生活质量, 继而改善患者预后, 推动跨学科 MDT 的规范化发展。

## 4 结 语

乳腺癌中部分特殊亚型(如 TNBC)缺乏有效的治疗手段。免疫治疗可以通过重塑肿瘤微环境和刺激抗肿瘤免疫反应来改善该亚型患者的预后。近年来, PD-1/PD-L1 抑制剂在乳腺癌免疫治疗中的应用已逐渐成为一种重要的治疗方案。IMpassion130 临床研究确立了阿替利珠单抗在 PD-L1 阳性 TNBC 一线治疗中的地位。KEYNOTE-522 临床研究的初步数据也显示了帕博利珠单抗在新辅助治疗/辅助治疗中的令人鼓舞的前景。然而乳腺癌的免疫治疗研究还存在下列重要的科学问题, 包括目前尚无公认的生物标志物来精准确认免疫治疗敏感人群; 联合治疗的机制尚未明确, 需要更多的分子水平研究来找出联合治疗的机制, 以探索更好的

联合治疗方案;目前的临床证据不足以确定术后佐剂、新佐剂或序贯治疗疗效及序贯治疗的给药顺序;如何能避免或降低 irAE 的发生率等有待继续深入研究。

### [参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] TOPPER M J, VAZ M, MARRONE K A, *et al.* The emerging role of epigenetic therapeutics in immuno-oncology[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(2): 75-90. DOI: 10.1038/s41571-019-0266-5.
- [3] KITANO A, ONO M, YOSHIDA M, *et al.* Tumour-infiltrating lymphocytes are correlated with higher expression levels of PD-1 and PD-L1 in early breast cancer[J/OL]. *ESMO Open*, 2017, 2(2): e000150[2022-09-10]. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2059702920324467>. DOI: 10.1136/esmoopen-2016-000150.
- [4] PARRY R V, CHEMNITZ J M, FRAUWIRTH K A, *et al.* CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms[J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(21): 9543-9553. DOI: 10.1128/MCB.25.21.9543-9553.2005.
- [5] HERBST R S, SORIA J C, KOWANETZ M, *et al.* Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients[J/OL]. *Nature*, 2014, 515(7528): 563-567[2022-09-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4836193/>. DOI: 10.1038/nature14011.
- [6] NANDA, CHOW L Q, DEES E C, *et al.* Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: phase 1b KEYNOTE-012 study[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(21): 2460-2467[2022-09-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6816000/>. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.8931.
- [7] GANGADHAR T C, VONDERHEIDE R H. Mitigating the toxic effects of anticancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2014, 11(2): 91-99. DOI: 10.1038/nrclinonc.2013.245.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] WINER E P, LIPATOV O, IM S A, *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. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30754-3.
- [11] 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.
- [12] DIRIX L Y, 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/OL]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 167(3): 671-686[2022-09-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5807460/>. DOI: 10.1007/s10549-017-4537-5.
- [13] TAMIRISA N, HUNT K K. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO guideline[J]. *Ann Surg Oncol*, 2022, 29(3): 1489-1492. DOI: 10.1245/s10434-021-11223-3.
- [14] EMENS L A, ADAMS S, BARRIOS C H, *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. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.05.355.
- [15] CORTES J, CESCOON 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.
- [16] SCHMID P, CORTES J, DENT R, *et al.* Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(6): 556-567. DOI: 10.1056/NEJMoa2112651.
- [17] PATRINELY J R Jr, JOHNSON R, LAWLESS A R, *et al.* Chronic immune-related adverse events following adjuvant anti-PD-1 therapy for high-risk resected melanoma[J/OL]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(5): 744-748[2022-09-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7995124/>. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.0051.
- [18] RUGO H S, DELORD J P, IM S A, *et al.* Abstract S5-07: preliminary efficacy and safety of pembrolizumab (MK-3475) in patients with PD-L1-positive, estrogen receptor-positive (ER<sup>+</sup>)/HER2-negative advanced breast cancer enrolled in KEYNOTE-028[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(4\_Suppl): S5-7. DOI: 10.1158/1538-7445.sabcs15-s5-07.
- [19] MINA L A, LIM S, BAHADUR S W, *et al.* Immunotherapy for the treatment of breast cancer: emerging new data[J/OL]. *Breast Cancer (Dove Med Press)*, 2019, 11: 321-328[2022-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32099454/>. DOI: 10.2147/BCTT.S184710.
- [20] YANG Y T, WU Q, CHEN L, *et al.* Severe immune-related hepatitis and myocarditis caused by PD-1 inhibitors in the treatment of triple-negative breast cancer: a case report[J/OL]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(7): 424[2022-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35530956/>. DOI: 10.21037/atm-22-1284.
- [21] WANCHOO R, KARAM S, UPPAL N N, *et al.* Adverse renal effects of immune checkpoint inhibitors: a narrative review[J]. *Am J Nephrol*, 2017, 45(2): 160-169. DOI: 10.1159/000455014.
- [22] WANG D Y, SALEM J E, COHEN J V, *et al.* Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(12): 1721-1728[2022-09-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6440712/>. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.3923.
- [23] HEGDE P S, WALLIN J J, MANCAO C. Predictive markers of anti-VEGF and emerging role of angiogenesis inhibitors as immunotherapeutics[J/OL]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 52: 117-124[2022-09-10]. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1044579X17302043>. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.12.002.

- [24] POWLES R L, WALI V B, LI X T, *et al.* Analysis of pre- and posttreatment tissues from the SWOG S0800 trial reveals an effect of neoadjuvant chemotherapy on the breast cancer genome[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(8): 1977-1984[2022-09-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7717064/>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2405.
- [25] SOCINSKI M A, JOTTE R M, CAPPUZZO F, *et al.* Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(24): 2288-2301. DOI: 10.1056/NEJMoa1716948.
- [26] FINN R S, QIN S K, IKEDA M, *et al.* Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20): 1894-1905. DOI: 10.1056/NEJMoa1915745.
- [27] POWLES T, PLIMACK E R, SOULIÈRES D, *et al.* Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(12): 1563-1573. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30436-8.
- [28] MILES D W, DIÉRAS V, CORTÉS J, *et al.* First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(11): 2773-2780. DOI: 10.1093/annonc/mdt276.
- [29] CHEN L, JIANG Y Z, WU S Y, *et al.* Famitinib with camrelizumab and nab-paclitaxel for advanced immunomodulatory triple-negative breast cancer (FUTURE-C-plus): an open-label, single-arm, phase II trial[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(13): 2807-2817[2022-09-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9365373/>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-4313.
- [30] JIAO S P, XIA W Y, YAMAGUCHI H, *et al.* PARP inhibitor upregulates PD-L1 expression and enhances cancer-associated immunosuppression[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(14): 3711-3720[2022-09-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5511572/>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3215.
- [31] 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/OL]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(8): 1132-1140[2022-09-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6567845/>. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.1029.
- [32] DOMCHEK S M, POSTEL-VINAY S, IM S A, *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. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30324-7.
- [33] PUSZTAI L, YAU C, WOLF D M, *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/OL]. *Cancer Cell*, 2021, 39(7): 989-998.e5[2022-09-10]. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1535610821002750>. DOI: 10.1016/j.ccell.2021.05.009.
- [34] KOLBERG H C, HOFFMANN O, BAUMANN R. The abscopal effect: could a phenomenon described decades ago become key to enhancing the response to immune therapies in breast cancer?[J]. *Breast Care (Basel)*, 2020, 15(5): 443-449. DOI: 10.1159/000511431.
- [35] BONI V, PISTILLI B, BRAÑA I, *et al.* Lurbinectedin, a selective inhibitor of oncogenic transcription, in patients with pretreated germline BRCA1/2 metastatic breast cancer: results from a phase II basket study[J/OL]. *ESMO Open*, 2022, 7(5): 100571[2022-09-10]. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2059702922002010>. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100571.
- [36] EL-GHOBASHY N M, EL-SAYED S M, SHEHATA I A, *et al.* Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling studies of new benzoxazole derivatives as PARP-2 inhibitors targeting breast cancer[J/OL]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 16246[2022-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36171229/>. DOI: 10.1038/s41598-022-20260-1.
- [37] LIN X, CHEN H D, XIE Y, *et al.* Combination of CTLA-4 blockade with MUC1 mRNA nanovaccine induces enhanced anti-tumor CTL activity by modulating tumor microenvironment of triple negative breast cancer[J/OL]. *Transl Oncol*, 2022, 15(1): 101298[2022-09-10]. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936523321002898>. DOI: 10.1016/j.tranon.2021.101298.
- [38] LI X S, LOVELL J F, YOON J, *et al.* Clinical development and potential of photothermal and photodynamic therapies for cancer[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(11): 657-674. DOI: 10.1038/s41571-020-0410-2.
- [39] BAHREYNI A, MOHAMUD Y, LUO H L. Emerging nanomedicines for effective breast cancer immunotherapy[J/OL]. *J Nanobiotechnology*, 2020, 18(1): 180[2022-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33298099/>. DOI: 10.1186/s12951-020-00741-z.
- [40] FRAGUAS-SÁNCHEZ A I, LOZZA I, TORRES-SUÁREZ A I. Actively targeted nanomedicines in breast cancer: from pre-clinical investigation to clinic[J/OL]. *Cancers*, 2022, 14(5): 1198[2022-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35267507/>. DOI: 10.3390/cancers14051198.
- [41] RAMESH A, BROUILLARD A, KUMAR S, *et al.* Dual inhibition of CSF1R and MAPK pathways using supramolecular nanoparticles enhances macrophage immunotherapy[J/OL]. *Biomaterials*, 2020, 227: 119559[2022-09-10]. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0142961219306581>. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.119559.
- [42] BUSS C G, BHATIA S N. Nanoparticle delivery of immunostimulatory oligonucleotides enhances response to checkpoint inhibitor therapeutics [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(24): 13428-13436. DOI: 10.1073/pnas.2001569117.
- [43] AHMED F S, GAULE P, MCGUIRE J, *et al.* PD-L1 protein expression on both tumor cells and macrophages are associated with response to neoadjuvant durvalumab with chemotherapy in triple-negative breast cancer[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(20): 5456-5461[2022-09-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7572612/>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1303.
- [44] 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/OL]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(7): 559-569[2022-09-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7010425/>. DOI: 10.1200/JCO.18.01010.
- [45] SAVAS P, VIRASSAMY B, YE C Z, *et al.* Single-cell profiling of breast cancer T cells reveals a tissue-resident memory subset associated with improved prognosis[J]. *Nat Med*, 2018, 24(7): 986-993. DOI: 10.1038/s41591-018-0078-7.
- [46] JIANG Y Z, MA D, SUO C, *et al.* Genomic and transcriptomic



- landscape of triple-negative breast cancers: subtypes and treatment strategies[J/OL]. *Cancer Cell*, 2019, 35(3): 428-440. e5[2022-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30853353/>. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.02.001.
- [47] ZHAO S, MA D, XIAO Y, *et al.* Molecular subtyping of triple-negative breast cancers by immunohistochemistry: molecular basis and clinical relevance[J/OL]. *Oncologist*, 2020, 25(10): e1481-e1491[2022-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32406563/>. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0982.
- [48] 肖玉铃, 朱秀之, 江一舟, 等. 三阴性乳腺癌精准治疗研究的新进展与未来展望[J]. *中国癌症杂志*, 2022, 32(8): 669-679. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.08.001.
- [49] THOMAS A, ROUTH E D, PULLIKUTH A, *et al.* Tumor mutational burden is a determinant of immune-mediated survival in breast cancer[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(10): e1490854[2022-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30386679/>. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1490854.
- [50] ZACHARAKIS N, CHINNASAMY H, BLACK M, *et al.* Immune recognition of somatic mutations leading to complete durable regression in metastatic breast cancer[J/OL]. *Nat Med*, 2018, 24(6): 724-730[2022-09-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6348479/>. DOI: 10.1038/s41591-018-0040-8.
- [51] HAN S T, CHOK A Y, PEH D Y Y, *et al.* The distinct clinical trajectory, metastatic sites, and immunobiology of microsatellite-instability-high cancers[J/OL]. *Front Genet*, 2022, 13: 933475 [2022-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36531239/>. DOI: 10.3389/fgene.2022.933475.
- [52] NOLAN E, SAVAS P, POLICHENI A N, *et al.* Combined immune checkpoint blockade as a therapeutic strategy for BRCA1-mutated breast cancer[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(393): eaal4922[2022-09-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28592566/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.aal4922.
- [53] BEATTIE J, RIZVI H, FUENTES P, *et al.* Success and failure of additional immune modulators in steroid-refractory/resistant pneumonitis related to immune checkpoint blockade[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(2): e001884[2022-09-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC787815/>. DOI: 10.1136/jitc-2020-001884.
- [54] THOMPSON J A. New NCCN guidelines: recognition and management of immunotherapy-related toxicity[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(5S): 594-596. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0047.
- [55] 中国临床肿瘤学会免疫治疗专家委员会, 中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专家委员会. 免疫检查点抑制剂相关的毒性多学科诊疗协作组建设中国专家共识[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2022, 27(2): 158-164. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2022.02.012.

[收稿日期] 2022-11-30

[修回日期] 2022-12-30

[本文编辑] 向正华, 沈志超