

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.04.016

免疫联合放疗治疗难治性三阴性乳腺癌骨转移1例报道及文献复习

Immunotherapy combined with radiotherapy for refractory triple negative breast cancer with bone metastasis: a case report and literature review

王艺璇¹, 陈鑫杰², 杨芳², 张恋茹², 沙慧子², 刘宝瑞^{1,2}, 谢丽² (1. 江苏大学 鼓楼临床医学院 南京鼓楼医院 肿瘤科, 江苏 南京 210008; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院 肿瘤科, 江苏 南京 210008)

[摘要] 三阴性乳腺癌(TNBC)是最具侵袭性的乳腺癌亚型之一。化疗是目前转移性TNBC的主要治疗手段,但其疗效往往有限。免疫治疗能够避免由于肿瘤克隆进化带来的治疗抵抗,因而近年来成为多种类型肿瘤的治疗突破。尽管免疫检查点抑制剂(ICI)联合化疗被批准用于治疗PD-L1阳性TNBC,但是二线及以后疗效并不确切。本文报道了1例巨大髌骨转移接受紫杉醇联合铂类化疗耐药的TNBC病例,在使用放疗联合免疫治疗及抗血管生成药物安罗替尼的免疫综合治疗后,疗效评价达到部分缓解,患者生活质量明显改善。以放疗联合免疫治疗为基础的综合治疗模式有望成为晚期TNBC的有效治疗方案。

[关键词] 三阴性乳腺癌; 放射治疗; 免疫治疗; 免疫检查点抑制剂; 安罗替尼

[中图分类号] R737.9; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)04-0422-03

乳腺癌发病率位居女性恶性肿瘤的第1位^[1], 2020年全球新增乳腺癌病例230万例,病死人数为68.5万例。三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)占浸润性乳腺癌的10%~20%,是乳腺癌中最具侵袭性的类型之一。转移性TNBC患者由于缺乏有效的治疗靶点,患者预后较差、生存期较短。化疗是目前转移性TNBC治疗的主要手段,但是化疗效果欠佳、不良反应较多且易出现耐药性而致病情进展^[2]。新的药物与治疗手段一直是转移性TNBC研究的热点。与其他类型乳腺癌相比, TNBC具有较高的肿瘤免疫浸润率及突变负荷^[3]。研究^[4]证实,部分免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)已用于TNBC的新辅助治疗及晚期一线的治疗中。然而,免疫治疗在TNBC中的应用仍有限。本文报道1例晚期TNBC伴骨转移患者经紫杉醇及铂类治疗失败后,采用抗血管生成药物和放射治疗调节免疫微环境(immune microenvironment, IME)基础上使用ICI取得了显著疗效的病例。

1 病例资料

患者女性, 50岁, 于2018-07-17行右侧乳腺癌根治术。术后病理: 右乳腺浸润性癌, WHO III级, 病理分期为pT2N0cM0 II A期; 免疫组化: HER2(-), ER(-), PR(-), Ki67(约70%+), VEGFR2(++), PD-L1(SP142, 癌细胞约5%+, 间质淋巴细胞约10%+)。术后患者接受4周期表柔比星150 mg+环磷酰胺0.9 g序贯4周期紫杉醇270 mg方案的辅助化疗, 末次化疗时间至2019-01-17。

2021年8月起, 患者出现进行性加重的右下肢疼

痛并逐渐失去站立与行走的能力, 疼痛评分3分, 影像学检查提示多发骨转移, 主要病灶位于右侧髌骨并侵犯髌关节, 病灶最大直径达18.5 cm。2021-12-25起患者接受2周期的白蛋白紫杉醇300 mg+卡铂500 mg的一线治疗。2022-02-01复查提示, 右髌部病灶继续增大, 疗效评价为疾病进展(PD), 同时患者疼痛加重, 静息期疼痛评分6分。由于一线治疗疗效不佳, 为排除其他起源的肿瘤, 于2022-02-21行骨转移灶肿块穿刺术, 病理提示肿块为乳腺癌组织, HER2、ER和PR均为阴性, Ki67(约40%+)。

2022-03-04起, 该患者接受右侧髌骨肿瘤病灶局部放疗, 中心区剂量8 Gy/f×3次, 共24 Gy, 同时安罗替尼12 mg qd口服14 d停7 d以改善IME, 每3周1次静脉输注派安普利单抗200 mg治疗。治疗后, 患者自觉疼痛逐渐好转。6周后, CT检查示肿瘤开始缩小, 3个月复查疗效评价部分缓解(PR), 治疗结束时右侧髌部转移灶持续缩小。2023-06复查, 疾病控制仍然较好, 无进展生存期(PFS)达17个月, 疼痛评分从6分下降至0~2分, 患者治疗前后影像学变化见图1。目前, 患者已经恢复站立功能, 借助工具可以行走, 生活质量明显改善。治疗期间患者出现2级高血压, 考虑可能与服用安罗替尼有关, 经药物治疗后血压已控制, 未发生3级或3级以上治疗相关不良反应。结果表明, 放疗联合免疫治疗安全且耐受性较好。

[基金项目] 国家自然科学基金(No.82002783)

[作者简介] 王艺璇(1999—), 女, 硕士生, 主要从事肿瘤免疫治疗研究。

E-mail: 630604099@qq.com

[通信作者] 谢丽, E-mail: xieli@njglyy.com

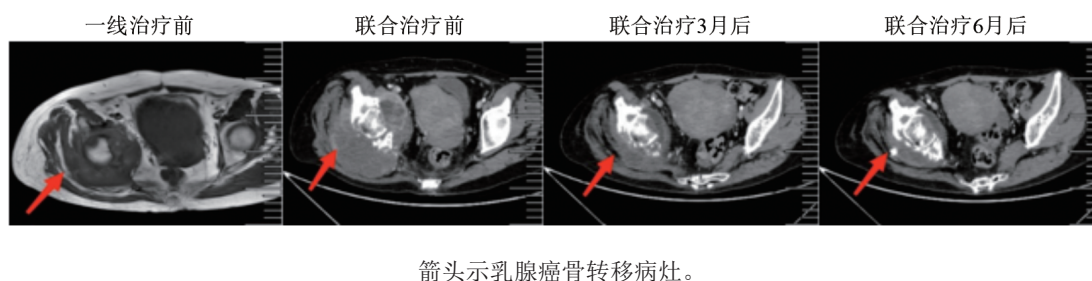


图1 TNBC骨转移患者经放疗联合免疫治疗前后CT影像学变化比较

2 讨论

转移性TNBC治疗因其异质性、高侵袭性和相对较差的治疗反应而具有挑战性。化疗和放疗是治疗转移性TNBC的常规策略。由于细胞分化差、分子异质性和快速转移而使转移性TNBC较为复杂,易产生化疗药物耐药、疾病复发及预后不良。据报道^[5],转移性TNBC一线治疗在以化疗为主的综合治疗模式下PFS约为7.5个月,总生存期(OS)为12~18个月。本例为典型的TNBC病例,术后第3年出现骨转移。经白蛋白紫杉醇联合卡铂一线化疗后产生耐药性,表明转移性TNBC对化疗药物不敏感。采用抗血管生成药、放疗和免疫治疗三联方案后使患者获得病情缓解。

基因组学的发展揭示,TNBC具有高度的基因组不稳定性,这种特征使其成为ICI治疗的优势人群^[6]。尽管ICI单药治疗的疗效不尽如人意,但与化疗药物联用可以提高转移性TNBC治疗反应并改善OS。一项III期临床试验结果^[7]表明,对于PD-L1阳性晚期TNBC患者,使用阿特珠单抗联合白蛋白紫杉醇作为一线治疗具有临床获益,OS延长至25个月。因此,阿特珠单抗是最早被批准用于TNBC治疗的ICI。另一项针对转移性TNBC的III期临床试验结果^[8]显示,在联合阳性分数(combined positive score, CPS)≥10亚组中,帕博利珠单抗+化疗组患者的中位OS为23个月,显著优于单独化疗组。此外,研究^[9]发现,在PD-L1阳性和未筛选PD-L1状态的人群中,特瑞普利单抗联合化疗组均比单独化疗组有明显的PFS和生存获益,两组中位OS分别为32.8个月和33.1个月,中位PFS均为8.4个月。然而,ICI联合化疗仅在TNBC一线治疗中获得循证医学证据,免疫治疗在晚期TNBC后线治疗并无明确证据。

免疫性放疗是以促进免疫治疗疗效获得远位效应为目的的一个放疗模式,更倾向于较大分割模式,同时为避免对正常组织带来难以逆转的损伤,以及抑制甚至杀伤肿瘤浸润淋巴细胞而控制放疗总剂量。其抗肿瘤的机制有:(1)放疗导致DNA双链断裂

进入细胞质中,其可以促进I型IFN的合成,进而促进DC和T细胞活化^[10]。(2)放疗不仅具有能使肿瘤组织释放肿瘤相关抗原产生原位疫苗的作用,还会释放出损伤相关分子模式和细胞因子,这些物质通过活化DC刺激抗原特异性细胞毒性CD8⁺T细胞的活性^[11]。(3)放疗可以调节IME,放疗释放危险信号使得细胞因子和趋化因子的上调,并使肿瘤血管系统正常化,综合的效应使得IME变得适合T细胞对肿瘤细胞产生杀伤作用^[12]。(4)局部放疗可以激活个体和肿瘤细胞中的DNA传感通路,使接受放疗后的肿瘤细胞表型发生变化,这种变化能够增强免疫效应细胞对其的敏感性及T细胞的识别和杀伤作用,调动固有和适应性免疫反应。对于剂量选择,临床前研究结果^[13]表明,传统分割放疗(2 Gy×5)以及>12 Gy照射均不利于激活免疫系统,而5~10 Gy照射更有利于刺激免疫反应,肿瘤的控制效果更好,因此低分割放疗模式或许是最佳选择。一项小样本的研究^[14]评估了帕博利珠单抗联合30 Gy胸壁局部放疗治疗转移性TNBC的临床效果,客观缓解率(ORR)为17.6%,且安全性良好。在另一项局部放疗联合曲美木单抗的小样本研究^[15]中,6例晚期乳腺癌患者在接受20 Gy放疗的第3天给予曲美木单抗治疗1周后,5例患者外周血单个核细胞分析结果显示,细胞毒性T淋巴细胞增多,表明曲美木单抗联合放疗对晚期乳腺癌患者是有潜力的治疗策略。总之,PD-1/PD-L1抑制剂联合放疗的临床效果相互增强,若能探索出最优联合的治疗方案,将为晚期乳腺癌等免疫治疗相对不敏感的肿瘤患者带来有效的治疗模式。

临床研究^[16]证实,贝伐珠单抗能延长晚期TNBC患者的PFS。小样本研究^[17]也发现,安罗替尼在标准治疗失败的转移性乳腺癌患者中显示出良好的疗效和可控的毒性。抗血管生成药治疗不仅能使肿瘤局部血管正常化,而且使肿瘤细胞对PD-1抑制剂敏感,促进免疫细胞浸润和活化。其中,这类药物可通过促进CD8⁺T细胞分泌骨桥蛋白,随后诱导肿瘤细胞产生TGF-β,进而上调免疫细胞上的PD-1表达^[18]。因此,抗VEGFR-2抑制剂和抗PD-1抗体联合治疗具

有其理论依据,同时临床研究也有探讨对TNBC的疗效。2020年的一项临床试验结果^[19]显示,卡瑞利珠单抗与阿帕替尼联合使用具有一定的疗效。2022年的一项II期临床试验用卡瑞利珠单抗+阿帕替尼+艾立布林联合治疗已经三线治疗的晚期TNBC,结果显示,ORR达37.0%[95%CI(23.2%, 52.5%)],DCR为87.0%[95%CI(73.7%, 95.1%)],中位PFS为8.1个月[95%CI(4.6, 10.3)]。ICI+抗血管生成药使后线治疗的晚期TNBC患者的中位PFS显著高于单纯化疗组患者,甚至优于常规一线化疗^[20],试验结果表明,这一新颖的免疫联合治疗模式值得期待。

综上所述,本文报道了1例转移性TNBC患者白蛋白紫杉醇联合铂类化疗失败后采用放疗联合ICI和抗血管生成药的免疫综合治疗模式,兼顾局部治疗与全身治疗,取得了良好疗效,患者耐受良好、未出现严重不良反应。该治疗模式中,放疗局部总剂量不高,不影响股骨头的后续恢复。通过改善IME,动员机体抗肿瘤免疫获得持续疗效是转移性TNBC治疗的可能发展方向。

[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] REN Y F, SONG J L, LI X Y, *et al.* Rationale and clinical research progress on PD-1/PD-L1-based immunotherapy for metastatic triple-negative breast cancer[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 8878[2023-10-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36012144/>. DOI: 10.3390/ijms23168878.
- [3] SAFONOV A, JIANG T T, BIANCHINI G, *et al.* Immune gene expression is associated with genomic aberrations in breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(12): 3317-3324. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3478.
- [4] 曾 蕾 伦, 吕 铮, 崔 久 嵬. 乳腺癌免疫治疗研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(1): 96-102. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.01.016.
- [5] CHANG-QING Y, JIE L, SHI-QI Z, *et al.* Recent treatment progress of triple negative breast cancer[J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2020, 151: 40-53. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2019.11.007.
- [6] KUDELOVA E, SMOLAR M, HOLUBEKOVA V, *et al.* Genetic heterogeneity, tumor microenvironment and immunotherapy in triple-negative breast cancer[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 14937[2023-10-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36499265/>. DOI: 10.3390/ijms232314937.
- [7] 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.
- [8] CORTES J, RUGO H S, CESCONE D W, *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(3): 217-226. DOI: 10.1056/NEJMoa2202809.
- [9] JIANG Z F, OUYANG Q C, SUN T, *et al.* Toripalimab plus nab-paclitaxel in metastatic or recurrent triple-negative breast cancer: a randomized phase 3 trial[J]. *Nat Med*, 2024, 30(1): 249-256. DOI: 10.1038/s41591-023-02677-x.
- [10] GOEDEGEBUURE R S A, KLEIBEUKER E A, BUFFA F M, *et al.* Interferon- and STING-independent induction of type I interferon stimulated genes during fractionated irradiation[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 161[2023-10-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33964942/>. DOI: 10.1186/s13046-021-01962-2.
- [11] GOLDEN E B, MARCISCANO A E, FORMENTI S C. Radiation therapy and the *in situ* vaccination approach[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020, 108(4): 891-898. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.08.023.
- [12] MCLAUGHLIN M, PATIN E C, PEDERSEN M, *et al.* Inflammatory microenvironment remodelling by tumour cells after radiotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(4): 203-217. DOI: 10.1038/s41568-020-0246-1.
- [13] KONG Y H, MA Y F, ZHAO X R, *et al.* Optimizing the treatment schedule of radiotherapy combined with anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in metastatic cancers[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 638873[2023-10-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33859942/>. DOI: 10.3389/fonc.2021.638873.
- [14] 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.
- [15] JIANG D M, FYLES A, NGUYEN L T, *et al.* Phase I study of local radiation and tremelimumab in patients with inoperable locally recurrent or metastatic breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2019, 10(31): 2947-2958. DOI: 10.18632/oncotarget.26893.
- [16] VON MINCKWITZ G, EIDTMANN H, REZAI M, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(4): 299-309. DOI: 10.1056/NEJMoa1111065.
- [17] QIAN Y, LOU K X, ZHOU H, *et al.* Efficacy and safety of anlotinib-based treatment in metastatic breast cancer patients[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1042451[2023-10-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36568219/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.1042451.
- [18] LI Q, WANG Y F, JIA W J, *et al.* Low-dose anti-angiogenic therapy sensitizes breast cancer to PD-1 blockade[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(7): 1712-1724. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-19-2179.
- [19] LIU J Q, 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/OL]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000696[2023-10-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32448804/>. DOI: 10.1136/jitc-2020-000696.
- [20] LIU J Q, WANG Y, TIAN Z L, *et al.* Multicenter phase II trial of camrelizumab combined with apatinib and eribulin in heavily pretreated patients with advanced triple-negative breast cancer[J/OL]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3011[2023-10-09]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35641481/>. DOI: 10.1038/s41467-022-30569-0.

[收稿日期] 2023-10-10

[修回日期] 2024-02-05

[本文编辑] 党瑞山