

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

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

黄世芬, 令晓玲

引用本文:

黄世芬, 令晓玲. 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[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(1): 75-81.

HUANG Shifen, LING Xiaoling. Research Advances of PD-1/PD-L1 Inhibitors Combined with Angiogenesis Inhibitors in Treatment of Advanced Triple-negative Breast Cancer[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2021, 48(1): 75-81.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2021.20.0615>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

免疫检查点抑制剂在非小细胞肺癌治疗中面临的问题

Challenges of Immune Checkpoint Inhibitors in Treatment of Non-small Cell Lung Cancer

肿瘤防治研究. 2019, 46(06): 556-560 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1563>

PD-1/PD-L1抑制剂对比化疗一线治疗晚期非小细胞肺癌的Meta分析

Efficacy and Safety of PD-1/PD-L1 Inhibitor Versus Chemotherapy in First-line Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer: A Meta-analysis

肿瘤防治研究. 2019, 46(05): 440-446 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1190>

CDK4/6抑制剂的联合治疗模式

CDK4/6 Inhibitors-based Combinational Therapy for Human Cancers

肿瘤防治研究. 2019, 46(01): 72-75 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.0906>

天然免疫检查点CD47-SIRP α 在恶性肿瘤中的研究进展

Research Progress of CD47-SIRP α Signaling Axis as An Innate Immune Checkpoint in Cancer

肿瘤防治研究. 2018, 45(08): 604-608 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0217>

抑制乳腺癌患者自体CD3AK细胞PD-1的表达对杀伤MCF-7/adr细胞的影响

Improvement of Cytotoxicity of Autologous CD3AK Cells in Breast Cancer Patients to MCF-7/adr Cells by Suppressing PD-1 Expression

肿瘤防治研究. 2017, 44(9): 580-584 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0154>



杂志官网



微信公众号

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2021.20.0615

• 综述 •

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

黄世芬¹, 令晓玲^{2,3,4}**Research Advances of PD-1/PD-L1 Inhibitors Combined with Angiogenesis Inhibitors in Treatment of Advanced Triple-negative Breast Cancer**HUANG Shifen¹, LING Xiaoling^{2,3,4}

1. First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;

2. Department of Oncology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000,

China; 3. Gansu Province Key Laboratory of Biotherapy and Regenerative Medicine,

Lanzhou 730000, China; 4. Department of Oncology, Donggang Hospital, The First Hospital

of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Corresponding Author: LING Xiaoling, E-mail: ldyy_lingxl@Lzu.edu.cn

Abstract: Advanced triple-negative breast cancer (TNBC) has less treatments, shorter survival time and poorer prognosis than other subtypes of breast cancer. The rapid development of immunotherapy in recent years is expected to prolong the survival time of advanced TNBC patients, but multiple clinical studies have suggested that PD-1/PD-L1 inhibitor monotherapy have a low efficiency in the treatment of advanced TNBC. Recent studies have shown that the treatment with angiogenesis inhibitors can not only normalize blood vessels and inhibit tumor growth, but also enhance the efficacy of immunotherapy. Angiogenesis inhibitors combined with PD-1/PD-L1 inhibitors have synergistic effects. This article analyzes the mechanism of PD-1/PD-L1 inhibitors and angiogenesis inhibitors, reviews the preclinical and clinical studies on the combination of two types of drugs in the treatment of advanced TNBC and summarizes their efficacy and safety, to provide new perspectives and ideas for the treatment strategy of advanced TNBC.

Key words: Advanced triple-negative breast cancer; PD-1/PD-L1 inhibitors; Angiogenesis inhibitors

Funding: Gansu Province Key Laboratory of Biotherapy and Regenerative Medicine (No. zdsyskfkt-201706) (Clinical Research Registration Number: ChiCRT-OIC-16008894); Lanzhou Science and Technology Bureau (No. 2019-ZD-42)

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

摘要: 晚期三阴性乳腺癌较其他亚型乳腺癌的治疗手段少、生存期短、预后差。近年飞速发展的免疫治疗有望延长晚期三阴性乳腺癌的生存时间,但是多项临床研究提示PD-1/PD-L1抑制剂单药治疗晚期三阴性乳腺癌有效率低。新近研究显示抗血管生成药物的治疗不仅可以使血管正常化,抑制肿瘤生长,还可以增强免疫治疗的疗效,与PD-1/PD-L1抑制剂联合治疗有协同增效的作用。本文通过分析PD-1/PD-L1抑制剂和抗血管生成药物的作用机制,回顾关于两药联用治疗晚期三阴性乳腺癌的临床前及临床研究,汇总其疗效及安全性,旨在为晚期三阴性乳腺癌的治疗策略提供新的角度和思路。

关键词: 晚期三阴性乳腺癌; PD-1/PD-L1抑制剂; 抗血管生成药物

中图分类号: R737.9

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



收稿日期: 2020-06-05; 修回日期: 2020-08-16

基金项目: 甘肃省生物治疗与再生医学重点实验室资助项目(zdsyskfkt-201706)(临床研究注册号ChiCRT-OIC-16008894); 兰州市科技局资助项目(2019-ZD-42)

作者单位: 1. 730000 兰州, 兰州大学第一临床医学院; 2. 730000 兰州, 兰州大学第一医院肿瘤内科; 3. 730000 兰州, 甘肃省生物治疗与再生医学重点实验室; 4. 730000 兰州, 兰州大学第一医院东岗院区肿瘤科

通信作者: 令晓玲(1967-), 女, 硕士, 主任医师, 主要从事恶性肿瘤的内科治疗, 擅长乳腺癌的化疗、内分泌、分子靶向及免疫治疗, E-mail: ldyy_lingxl@Lzu.edu.cn

作者简介: 黄世芬(1993-), 女, 硕士在读, 主要从事乳腺肿瘤的相关研究

0 引言

三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)约占所有乳腺癌患者的15%,具有发病年龄小、早期复发风险高、内脏转移率高、预后差的特点^[1]。研究报道,大多数早期TNBC患者在治疗过程中或治疗后迅速出现进展复发成为晚期TNBC,而晚期TNBC的中位总生存期(overall survival, OS)仅为13~18月^[2]。目前,化疗仍是晚

期TNBC的基本治疗方法。化疗联合抗血管生成药物或化疗联合PD-1/PD-L1抑制剂治疗晚期TNBC虽然取得了一定疗效,但均未达到理想效果。且PD-1/PD-L1抑制剂获益较局限,仅PD-L1表达阳性患者有统计学意义^[3]。

抗血管生成药物主要通过抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)与血管内皮细胞生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)的结合,调节血管生成相关信号通路,从而抑制血管生成,达到控制肿瘤生长和转移的目的^[4]。而PD-1/PD-L1抑制剂通过抑制T细胞的PD-1与肿瘤细胞表达的PD-L1结合,重新激活T细胞对肿瘤的免疫应答效应,达到抗肿瘤作用^[5]。

本文将对目前已有抗PD-1/PD-L1药物及抗血管生成药物在晚期TNBC中的应用进行分析,并对正在进行中或已获得初步结果的临床前及临床研究进行汇总,分析在晚期TNBC患者中应用PD-1/PD-L1抑制剂联合抗血管生成药物的可能性及前景。

1 PD-1/PD-L1抑制剂治疗晚期TNBC

研究表明,PD-1/PD-L1通路的激活可诱导细胞毒性T细胞的失能、耗竭、凋亡及细胞因子的产生减少,从而抑制抗肿瘤反应^[6]。其机制在于免疫T细胞表面的PD-1与肿瘤细胞表面的PD-L1/PD-L2结合导致肿瘤细胞逃避免疫系统的识别和杀伤^[7]。而PD-1/PD-L1通路的抗体可以阻断这一免疫逃逸。目前,PD-1抗体(即Pembrolizumab、Nivolumab、Camrelizumab)和PD-L1抗体(即Atezolizumab、Durvalumab、Avelumab)已被批准上市。PD-L1抗体应用于晚期TNBC的治疗已完成了Ⅲ期临床研究,且Atezolizumab联合白蛋白紫杉醇已获批用于PD-L1阳性转移性TNBC的治疗,并写入2020版NCCN指南以及2020版CSCO BC指南^[8]。

1.1 PD-1抑制剂治疗晚期TNBC

I b期KEYNOTE-012研究初步评估Pembrolizumab单药治疗PD-L1阳性晚期TNBC的抗肿瘤活性效应,结果显示客观缓解率(objective response rate, ORR)为18.5%^[9]。Ⅱ期KEYNOTE-086研究进一步评估Pembrolizumab单药在转移性TNBC中的疗效和安全性,结果显示队列A(化疗经治的转移性TNBC患者)总ORR为5.3%,其中PD-L1阳性患者ORR为5.7%,PD-L1阴性患者ORR为4.7%,表

明无论PD-L1状态,两组ORR无明显差异^[10];队列B(初治的PD-L1阳性晚期TNBC患者)总ORR为21.4%,较队列A ORR有所提高^[11]。

为进一步提高PD-1抑制剂的敏感度,Ⅱ期TONIC研究是先使用不同的抗肿瘤药物或放疗诱导抗肿瘤免疫后序贯Nivolumab单抗治疗转移性TNBC,结果显示ORR为24%。此外,研究提示顺铂及多柔比星能更好地提高肿瘤对免疫治疗的反应性^[12]。KEYNOTE-119为一项Ⅲ期临床研究,该研究结果显示Pembrolizumab单药作为转移性TNBC的二、三线治疗与选择常用化疗药治疗转移性TNBC的OS差异无统计学意义,提示Pembrolizumab单药治疗并未显著改善患者OS^[13]。但探索性分析提示PD-L1阳性且联合阳性评分(combined positive score, CPS)≥20的转移性TNBC患者可能从免疫治疗中获益更多。2020年ASCO会议中KEYNOTE-119研究最新数据显示肿瘤突变负荷(tumor mutational burden, TMB)是预测TNBC优势人群进行Pembrolizumab联合化疗治疗疗效的有效指标,其中TMB≥10的患者,Pembrolizumab联合化疗的疗效明显优于Pembrolizumab组,TMB<10的患者,Pembrolizumab联合化疗与单纯化疗疗效差异无统计学意义。

联合化疗的ENHANCE-1研究评估Pembrolizumab联合艾日布林治疗既往接受过零、二线治疗的晚期TNBC的疗效和安全性,ORR为26.4%^[14]。Ⅲ期KEYNOTE-355研究评估Pembrolizumab联合化疗用于一线治疗转移性TNBC患者的疗效和安全性。最新分析结果显示,在PD-L1阳性且合并CPS≥10的患者中,与安慰剂联合化疗相比,Pembrolizumab联合化疗能够显著改善患者无进展生存期(progression-free survival, PFS),且将疾病进展或死亡的风险降低35%($HR=0.65$, $95\%CI: 0.49\sim 0.86$, $P=0.0012$),与单用化疗的5.6月相比,Pembrolizumab联合化疗中位PFS达到9.7月。在PD-L1阳性且合并CPS≥1的患者中,Pembrolizumab联合化疗与单纯化疗的中位PFS分别为7.6月和5.6月($HR=0.74$, $95\%CI: 0.61\sim 0.90$, $P=0.0014$),由于P值未达到研究预设的界值0.00111,其分析结果提示两组PFS差异无统计学意义。邵志敏研究团队根据不同基因特征,将TNBC进行“复旦分型”,分为4个不同的亚型:免疫调节型(immunomodulatory, IM)、腔面激素受体型(luminal androgen receptor, LAR)、

基底样免疫抑制型 (basal-like immune-suppressed, BLIS)、间质型 (mesenchymal-like, MES)^[15]。其团队开展的FUTURE研究基于TNBC亚型分型和基因组生物标志物对难治性转移性TNBC患者进行入组和分层, 其中C臂入组晚期TNBC的IM型患者19例, 给予Camrelizumab+白蛋白紫杉醇。研究表明, 在意向性分析 (intention-to-treat, ITT) 人群中, 免疫疗法联合化疗达到了最高的ORR (52.6%, 95%CI: 28.9%~75.6%)^[16]。

1.2 PD-L1抑制剂治疗晚期TNBC

JAVELIN I b期研究显示, Avelumab治疗晚期TNBC患者的ORR为8.6%^[17]。I a期PCD4989g研究评估单药Atezolizumab治疗转移性TNBC的安全性和疗效, 其中一线治疗患者ORR为26%, 后线治疗患者ORR为11%^[18]。

联合化疗的IMpassion130研究评估Atezolizumab联合白蛋白紫杉醇一线治疗局部晚期或转移性TNBC的疗效和安全性。首次分析结果显示, 总人群的PFS和OS均有改善, 其中PD-L1阳性亚组人群中, PFS和OS改善更为明显, OS延长近10月^[3]。二次分析结果显示, PD-L1阳性患者中位OS由18月延长至25月, OS超过2年, 提示免疫联合化疗具有进一步延长OS的趋势, 且耐受性良好, 不良反应可控。IMpassion130研究是晚期TNBC免疫治疗首个获得成功的III期研究, 且研究结果提示PD-L1免疫细胞 (immune cell, IC) 状态可预测Atezolizumab+白蛋白紫杉醇的临床获益。食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 已批准Atezolizumab联合白蛋白紫杉醇用于治疗PD-L1阳性晚期TNBC患者, 并且2020版NCCN和2020版CSCO BC指南对该疗法也进行了推荐^[8]。II期SAFIR02-IMMUNO试验的探索性分析结果显示, Durvalumab对比化疗维持治疗的OS未达到显著性差异 (21.7月 vs. 17.9月), 但其亚组分析显示, Durvalumab维持治疗可以改善晚期TNBC患者 (21月 vs. 14月) 或PD-L1阳性乳腺癌患者 (26月 vs. 12月) 的化疗效果^[19]。

综上, PD-1/PD-L1抑制剂在晚期TNBC已经开展了一系列研究。其中, 单药治疗、有效率低、疗效指标等仍有待提高。联合化疗突破了免疫僵局, 疗效较为可观, 但多数研究提示一线治疗生存获益, 多线治疗生存获益非常有限。由此, 研究者进一步探讨联合治疗的途径, 近来PD-1/PD-L1抑制剂联合化疗与其他治疗方式的联合应用是晚期TNBC治疗的主要研究方向。

2 抗血管生成药物治疗晚期TNBC

肿瘤新生血管生成在乳腺癌的发生发展、侵袭、转移中起着重要作用^[20-22]。抗血管生成药物是靶向治疗中的一类药物, 具有抑制肿瘤血管生成、促使肿瘤血管正常化及重新编辑肿瘤免疫微环境 (tumor microenvironment, TME) 的作用^[23]。在血管正常化研究中, VEGF-VEGFR是最常见、出现频率最高的靶点。针对该靶点的药物主要有单抗类药物和酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI) 两类, 在我国批准上市的药物中, 这两类的代表药物分别为拮抗VEGF的贝伐单抗和抑制VEGFR2的阿帕替尼。

2.1 贝伐单抗联合化疗治疗晚期TNBC的临床研究

目前尚无针对晚期TNBC患者使用贝伐单抗的临床研究, 此类临床研究限定人群多为人表皮生长因子受体2 (human epithelial growth factor receptor 2, HER2) 阴性的晚期患者, 其中包括部分晚期TNBC患者。代表性III期临床试验为E2100研究^[24]、AVADO研究^[25]和RIBBON-1研究^[26]。Miles等^[27]将以上三项研究进行了系统评价与荟萃分析, 并在晚期TNBC中进行亚组分析, 结果提示化疗联合贝伐单抗的ORR较单纯化疗的ORR提高19%, PFS延长2.7月 (8.1月 vs. 5.4月), OS虽延长1.3月 (18.9月 vs. 17.5月) 但差异无统计学意义。以上研究表明虽然贝伐单抗在ORR和PFS的延长未能转化为OS的延长, 但其在改善ORR和PFS中仍起关键作用。

2.2 阿帕替尼单药和联合化疗治疗晚期TNBC的临床研究

阿帕替尼是一种高选择竞争性结合VEGFR-2胞内ATP结合位点药物, 与其他小分子TKI相比具有更高的抑制血管生成活性^[28]。胡夕春等开展的阿帕替尼单药II期研究结果显示, 在56例转移性TNBC患者中, 有效率为10.7%, 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为25%, 中位PFS为3.3月, 中位OS为10.6月^[29]。张伟杰等研究结果显示, 晚期TNBC患者经阿帕替尼单药治疗后有效率为13.64%, DCR为68.18%, 中位PFS为3.6月, 其治疗相关的高血压、手足综合征等不良事件 (adverse event, AE) 主要与VEGF信号通路有关^[30]。王芳采用阿帕替尼联合吉西他滨+顺铂方案 (Gemcitabine+Cisplatin, GP方案) 治疗二线及以上晚期复发TNBC患者的ORR和DCR分别为60.9%和87.0%, 中位PFS为7.9月^[31]。袁芃等开展的阿帕替尼联合化疗治疗三线及以上晚期乳腺

癌的Ⅱ期研究,亚组分析显示,35例(41.2%)晚期TNBC患者的中位PFS和中位OS达到5.2月和11.4月,相比单纯化疗PFS和OS均有显著延长,且AE安全可控^[32]。兰州大学第一医院开展了阿帕替尼联合紫杉类化疗药物治疗晚期乳腺癌的临床试验,结果显示晚期TNBC亚组的中位PFS为4.3月。邵志敏团队FUTURE研究的E臂入组无BRCA1/2基因突变晚期TNBC的BLIS型患者23例,给予阿帕替尼单药治疗。研究结果表明,在ITT人群中,阿帕替尼的疗效显著,ORR达26.1%(95%CI: 10.2%~48.4%),但 ≥ 3 级的AE发生率更高^[16]。以上研究表明,阿帕替尼在晚期TNBC具有良好的疗效,可以延长患者OS,相关AE多为可预测可耐受范围。

以贝伐单抗和阿帕替尼为代表的抗血管生成药物在晚期TNBC的治疗中提供了新的方案,不仅疗效显著,安全性也可控,具有联合治疗和更多应用的潜质。

3 PD-1/PD-L1抑制剂与抗血管生成药物联合治疗晚期TNBC

3.1 联合治疗的理论依据

与正常组织血管不同,肿瘤血管是高度异常的,而引起血管异常的主要原因是VEGF的过量表达。过量的VEGF可通过至少四种不同的机制诱导肿瘤相关的免疫抑制:(1)增加的VEGF直接抑制细胞毒性T淋巴细胞的运输、增殖和效应功能^[33];(2)VEGF抑制树突状细胞的成熟和抗原的呈递,从而阻碍T细胞的活化,减弱T细胞介导的抗癌免疫反应^[34-35];(3)高水平的VEGF促进免疫抑制细胞的募集和增殖,包括调节性T细胞(regulatory cells, Tregs)、骨髓来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)和促肿瘤的M2样肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)^[36-37];(4)VEGF促进血管生成,可导致异常的肿瘤脉管系统,从而导致TME中的缺氧和低pH值,继而在局部和全身促进免疫抑制^[38-40]。新的证据表明,抑制VEGF不仅可以诱导肿瘤血管正常化,还可以促进肿瘤CD8⁺T淋巴细胞的浸润并增强肿瘤的免疫治疗^[38]。反之,PD-1/PD-L1抑制剂可以通过激活效应T细胞、上调 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)的分泌,导致肿瘤血管正常化,从而促进抗血管生成药物的功效,同时增强效应T细胞的浸润及杀伤功能^[41]。由此可见,PD-1/PD-L1抑制剂联合抗血管生成药物,

可以形成一个正反馈,互相增效。刘强等开展的TNBC小鼠模型研究结果显示低剂量VEGFR2阻断可导致更强的免疫细胞浸润和激活,并促进CD8⁺T细胞分泌骨桥蛋白(osteopontin, OPN)^[42]。OPN随后诱导肿瘤细胞产生转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β),进而上调免疫细胞上PD-1的表达。上海交通大学附属仁济医院医学院的一项研究不仅成功建立了VEGFA高表达、抗PD-1抗体原发耐药的乳腺癌小鼠模型,且结果表明,在VEGFA高表达、高血管生成及缺氧肿瘤中,使用低剂量的阿帕替尼预先阻断VEGFA/VEGFR-2信号通路,可克服对PD-1/PD-L1阻断的原发耐药,并介导协同抗肿瘤反应^[43]。上述两项近期临床前研究均表明,PD-1/PD-L1抑制剂联合抗血管生成药物在TNBC具有协同增效作用。

3.2 PD-1/PD-L1抑制剂联合抗血管生成药物在晚期TNBC的临床研究

2019年ASCO首个免疫抑制剂联合VEGFR抑制剂的研究给晚期TNBC的治疗提供了新的思路。该研究由中山大学孙逸仙纪念医院宋尔卫、刘强教授团队开展,探索了Camrelizumab联合阿帕替尼治疗晚期TNBC的疗效。该研究入组晚期阶段既往化疗线数 < 3 的转移性TNBC,随机分组为持续给药组30例(Camrelizumab 200 mg每两周一次+阿帕替尼250 mg每天一次, d1~14)和间歇给药组10例(Camrelizumab 200 mg每两周一次+阿帕替尼250 mg每天一次, d1~7)。该研究近期结果^[44]显示:连续给药组ORR为43.3%,而在间歇给药组未观察到ORR。连续给药组和间歇给药组的DCR分别为63.3%和40.0%。连续给药组和间歇给药组中位PFS分别为3.7月(95%CI: 2.0~6.4)和1.9月(95%CI: 1.8~3.7)。在连续给药组中,达到部分缓解(partial response, PR)患者的中位PFS为8.3月(95%CI: 5.9~未达到),相比疾病稳定(stable disease, SD)/疾病进展(progressive disease, PD)/无法评估患者的中位PFS 2.0月(95%CI: 1.7~3.0)显著延长。最常见的AE包括天冬氨酸氨基转移酶(Aspartate aminotransferase, AST)或谷丙转氨酶(Alanine aminotransferase, ALT)升高(73.3%)和手足综合征(63.3%)。连续给药组和间歇给药组中分别有26.7%和20.0%的患者发生 ≥ 3 级AE,没有发生与治疗相关的死亡事件。在连续给药组中,高百分比的基线肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)($> 10\%$)与较高的ORR和延长的PFS相关(P值分别为0.029、0.054)。该研究

表明不添加化疗药的PD-1抑制剂联合抗血管生成药物治疗晚期TNBC的ORR显著高于以往报道的PD-1/PD-L1抑制剂或阿帕替尼单药疗法的ORR。国产Camrelizumab联合阿帕替尼在晚期TNBC患者中显示出良好的治疗效果和可控的安全性，是晚期TNBC患者治疗的新选择。2019年SABCS的WJOG9917B NEWBEAT研究对此也进行了探索，该研究使用Nivolumab联合紫杉醇和贝伐单抗一线治疗晚期TNBC及激素受体（hormone receptor, HR）阳性乳腺癌，三者联合使ORR达到75.4%，DCR达到96.4%，初步显现了免疫治疗联合VEGFR抑制剂的优势，亚组分析显示，晚期TNBC占32%，ORR达59%，PFS达8.1月，表明对于晚期TNBC患者可以考虑免疫治疗联合抗血管生成药物。中国即将启动一项纳入780例晚期TNBC患者的Ⅲ期大样本随机对照研究（宋尔卫教授和江泽飞教授牵头），对比阿帕替尼+PD-1单抗+白蛋白紫杉醇 vs. 白蛋白紫杉醇+PD-1 vs. 白蛋白紫杉醇单药的疗效和安全性，该研究的结果将为推进晚期TNBC治疗提供新思路。中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院开展的Camrelizumab联合阿帕替尼及氟唑帕利治疗复发转移性TNBC的开放、多中心、剂量探索的Ⅰb期临床试验目前也在积极入组中。

上述研究表明，PD-1/PD-L1抑制剂联合抗血管生成药物治疗晚期TNBC的疗效显著。不同的精准靶向机制，使得抗肿瘤效果互补，既增加了免疫治疗的有效率，又通过联合用药降低药物剂量，减少了联合治疗的AE。

3.3 如何应对PD-1/PD-L1抑制剂与抗血管生成药物联合治疗晚期TNBC的AE

研究报道免疫治疗相关AE包括疲劳、皮肤毒性、内分泌毒性、消化道毒性、肺毒性、肝毒性、肾毒性、心脏毒性等^[45]。目前认为，在AE方面有如下排序：免疫联合免疫治疗>免疫联合化疗>PD-1抑制剂>PD-L1抑制剂^[46]。IMpassion130研究表明，免疫联合化疗组与单纯化疗组发生的常见AE相似，均为中性粒细胞减少、中性粒细胞数量减少、周围神经病变、疲劳和贫血。两组3或4级AE发生率分别为48.7%和42.2%，并且免疫联合化疗组未发现新的AE^[3]。研究报道抗血管生成药物最常见AE为骨髓抑制、高血压、手足综合征、黏膜炎等。FUTURE研究中E臂入组患者的AE发生率依次为高血压（22%）、蛋白尿（17%）、手足综合征（17%）、ALT升高（9%），但大多数≥3级

的AE与阿帕替尼（500 mg）剂量有关。以上研究表明，PD-1/PD-L1抑制剂和抗血管生成药物均有各自的不良反应，两者联用之后，毒性谱会比单用其中一种疗法更复杂。宋尔卫等研究表明Camrelizumab联合阿帕替尼连续给药组和间歇给药组的AE发生率相似且安全性可控。其中，连续给药组≥3级的AE发生率较间歇给药组略高，部分患者需要降低阿帕替尼的剂量。因此，笔者认为临床选择PD-1/PD-L1抑制剂和抗血管生成药物联合方案的成功可能取决于抗血管生成药物的成分和剂量。目前，PD-1/PD-L1抑制剂联合抗血管生成药物治疗晚期TNBC的临床数据偏少，临床医生除了选择合适患者的挑战外，必须确定每种组合的最佳顺序和时间以获得更好的抗癌疗效。此外，每种药物的剂量也很重要，因为有研究已经表明，当与PD-1/PD-L1抑制剂联合时，高剂量的抗血管生成药物会直接破坏肿瘤血管而造成更严重的缺氧和免疫抑制作用^[47]。所以，PD-1/PD-L1抑制剂联合抗血管生成药物的不良反应需要每一位医生认真鉴别，只有判断清楚，才能正确处理。

4 总结与展望

综上所述，对于晚期TNBC治疗，化疗联合抗血管生成药物或化疗联合PD-1/PD-L1抑制剂一线治疗晚期TNBC均可以延长PFS，但OS不获益。PD-1/PD-L1抑制剂联合抗血管生成药物具有很好的增强协同作用，相关的临床研究也已初显成效，有望成为大部分晚期TNBC治疗的有效治疗方案之一。而且两药联合的结果表明，无论PD-L1表达状态如何，晚期TNBC患者均可获益，PD-L1表达水平越高，从联合免疫治疗方案中获益的程度可能越高。

参考文献：

- [1] Milioli HH, Tishchenko I, Riveros C, *et al.* Basal-like breast cancer: Molecular profiles, clinical features and survival outcomes[J]. *BMC Med Genomics*, 2017, 10(1): 19.
- [2] Garrido-Castro AC, Lin NU, Polyak K. Insights into molecular classifications of triple-negative breast cancer: improving patient selection for treatment[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(2): 176-198.
- [3] 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.
- [4] Kazerounian S, Lawler J. Integration of pro-and antiangiogenic signals by endothelial cells[J]. *J Cell Commun Signal*, 2018, 12(1): 171-179.
- [5] Ghahremanloo A, Soltani A, Modaresism SMS, *et al.* Recent

- advances in the clinical development of immune checkpoint blockade therapy[J]. *Cell Oncol(Dordr)*, 2019, 42(5): 609-626.
- [6] Schalper KA, Velcheti V, Carvajal D, *et al*. In situ tumor PD-L1 mRNA expression is associated with increased TILs and better outcome in breast carcinomas[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(10): 2773-2782.
- [7] 吕丽, 林劫. 免疫编辑诱导的免疫治疗耐药[J]. *肿瘤防治研究*, 2020, 47(4): 243-250. [Lyu L, Lin J. Immunoediting-induced Immunotherapy Resistance[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2020, 47(4): 243-250.]
- [8] Schmid P, Adams S, Rugo HS, *et al*. IMpassion130: updated overall survival (OS) from a global, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of atezolizumab (atezo)+nab-paclitaxel (nP) in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC)[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15 Suppl): Abstract 1003.
- [9] Nanda R, Chow LQ, Dees EC, *et al*. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: phase Ib KEYNOTE-012 study[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(21): 2460-2467.
- [10] Adams S, Schmid P, Rugo H, *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.
- [11] 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.
- [12] Voorwerk L, Slagter M, Horlings HM, *et al*. Immune induction strategies in metastatic triple-negative breast cancer to enhance the sensitivity to PD-1 blockade: the TONIC trial[J]. *Nat Med*, 2019, 25(6): 920-928.
- [13] Cortés J, Lipatov O, Im SA, *et al*. LBA21-KEYNOTE-119: phase III study of pembrolizumab (pembro) versus single-agent chemotherapy (chemo) for metastatic triple negative breast cancer (mTNBC)[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(Suppl 5): 859-860.
- [14] Tolaney S, Savulsky C, Aktan G, *et al*. Phase 1b/2 study to evaluate eribulin mesylate in combination with pembrolizumab in patients with metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 72(Suppl 6): Abstract 117.
- [15] Jiang YZ, Ma D, Suo C, *et al*. Genomic and Transcriptomic Landscape of Triple-Negative Breast Cancers: Subtypes and Treatment Strategies[J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(3): 428-440.
- [16] Jiang YZ, Liu Y, Xiao Y, *et al*. Molecular subtyping and genomic profiling expand precision medicine in refractory metastatic triple-negative breast cancer: the FUTURE trial[J]. *Cell Res*, 2020. Online ahead of print. PMID: 32719455.
- [17] Dirix L, Takacs I, Jerusalem G, *et al*. Avelumab, an anti-PD L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a phase Ib JAVELIN solid tumor study[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 167(3): 671-686.
- [18] 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.
- [19] Dalenc F, Bachelot T, Filleron T, *et al*. Durvalumab compared to maintenance chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: Result from phase II randomized trial SAFIR02-IMMUNO. Presented at: 2019 San Antonio Breast Cancer Symposium, December 10-14, 2019[C]. San Antonio, TX. Abstract GS3-02.
- [20] Schneider BP, Miller KD. Angiogenesis of breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(8): 1782-1790.
- [21] Fox SB, Generali DG, Harris AL. Breast tumour angiogenesis[J]. *Breast Cancer Res*, 2007, 9(6): 216.
- [22] Banerjee S, Dowsett M, Ashworth A, *et al*. Mechanisms of disease: Angiogenesis and the management of breast cancer[J]. *Nat Clin Pract Oncol*, 2007, 4(9): 536-550.
- [23] 牛志成, 何东伟, 汪治宇. 抗血管生成药物联合免疫检查点抑制剂治疗恶性肿瘤的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(9): 1012-1018. [Niu ZC, He DW, Wang ZY. Advances in research of angiogenesis inhibitors combined with immune checkpoint inhibitors in the treatment of malignant tumors[J]. *Zhongguo Zhong Liu Sheng Wu Zhi Liao Za Zhi*, 2019, 26(9): 1012-1018.]
- [24] Miller K, Wang M, Gralow J, *et al*. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(26): 2666-2676.
- [25] Miles DW, Chan A, Dirix LY, *et al*. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(20): 3239-3247.
- [26] Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, *et al*. RIBBON- 1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(10): 1252-1260.
- [27] Miles DW, 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.
- [28] 叶青, 江泽飞. 三阴性乳腺癌精准治疗的机遇[J]. *中国肿瘤临床*, 2016, 43(24): 1074-1077. [Ye Q, Jiang ZF. Opportunities of precision medicine for triple-negative breast cancer[J]. *Zhongguo Zhong Liu Lin Chuang*, 2016, 43(24): 1074-1077.]
- [29] Hu XC, Zhang J, Xu B, *et al*. Multicenter phase II study of apatinib, a novel VEGFR inhibitor in heavily pretreated patients with metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(8): 1961-1969.
- [30] 张伟杰, 沈雪敬, 李冬荟, 等. 阿帕替尼单药治疗晚期三阴性乳腺癌的临床疗效及安全性[J]. *肿瘤基础与临床*, 2019, 32(4):

- 283-287. [Zhang WJ, Shen XJ, LI DH, *et al.* Clinical Efficacy and Safety of Apatinib in the Patients with Advanced Triple-Negative Breast Cancer[J]. *Zhong Liu Ji Chu Yu Lin Chuang*, 2019, 32(4): 283-287.]
- [31] 黄芳. 阿帕替尼联合GP方案二线及以上治疗晚期复发三阴性乳腺癌的疗效分析[J]. *中国实用医药*, 2020, 15(4): 20-22. [Huang F. Efficacy of apatinib combined with GP regimen in the treatment of advanced recurrent triple negative breast cancer after failure of second-line or beyond treatment[J]. *Zhongguo Shi Yong Yi Yao*, 2020, 15(4): 20-22.]
- [32] Zhu AJ, Yuan P, Wang JY, *et al.* Apatinib Combined With Chemotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Breast Cancer: An Observational Study[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(6): 4768-4778.
- [33] Voron T, Colussi O, Marcheteau E, *et al.* VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8+ T cells in tumors[J]. *J Exp Med*, 2015, 212(2): 139-148.
- [34] Gabrilovich D, Ishida T, Oyama T, *et al.* Vascular endothelial growth factor inhibits the development of dendritic cells and dramatically affects the differentiation of multiple hematopoietic lineages *in vivo*[J]. *Blood*, 1998, 92(11): 4150-4166.
- [35] Gabrilovich DI, Chen HL, Girgis KR, *et al.* Production of vascular endothelial growth factor by human tumors inhibits the functional maturation of dendritic cells[J]. *Nat Med*, 1996, 2(10): 1096-1103.
- [36] Maenhout SK, Thielemans K, Aerts JL. Location, location, location: functional and phenotypic heterogeneity between tumor-infiltrating and non-infiltrating myeloid-derived suppressor cells [J]. *Oncoimmunology*, 2014, 3(10): e956579.
- [37] Chaudhary B, Khaled YS, Ammori BJ, *et al.* Neuropilin 1: function and therapeutic potential in cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2014, 63(2): 81-99.
- [38] Huang YH, Goel S, Duda DG, *et al.* Vascular normalization as an emerging strategy to enhance cancer immunotherapy[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(10): 2943-2948.
- [39] Huang YH, Yuan J, Righi E, *et al.* Vascular normalizing doses of antiangiogenic treatment reprogram the immunosuppressive tumor microenvironment and enhance immunotherapy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(43): 17561-17566.
- [40] Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy[J]. *Science*, 2005, 307(5706): 58-62.
- [41] Huang Y, Kimby S, Chan CK, *et al.* Improving immune-vascular crosstalk for cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(3): 195-203.
- [42] Li Q, Wang YF, Jia WJ, *et al.* Low-Dose Anti-Angiogenic Therapy Sensitizes Breast Cancer to PD-1 Blockade[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(7): 1712-1724.
- [43] Wang Q, Gao J, Di W, *et al.* Anti-angiogenesis therapy overcomes the innate resistance to PD-1/PD-L1 blockade in VEGFA-overexpressed mouse tumor models[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(9): 1781-1799.
- [44] 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.
- [45] 王雪, 袁芑, 岳健, 等. 20例晚期肿瘤患者免疫检查点抑制剂不良反应临床观察并文献复习[J]. *肿瘤防治研究*, 2020, 47(6): 427-431. [Wang X, Yuan P, Yue J, *et al.* Clinical Observation of Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors in 20 Advanced Tumor Patients and Literature Reviews[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2020, 47(6): 427-431.]
- [46] 秦叔逵, 郭军, 李进, 等. 中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 90-93. [Qin SK, Guo J, Li J, *et al.* Guidelines for the management of toxicity related to immune checkpoint inhibitors of the Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO)[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2019: 90-93.]
- [47] Jain RK. Antiangiogenesis strategies revisited: from starving tumors to alleviating hypoxia[J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(5): 605-622.

[编辑: 刘红武; 校对: 周永红]

作者贡献:

黄世芬: 文献的搜集整理及稿件的撰写

令晓玲: 选题和文章架构的确定及文稿的修改