

## 研究论著

## 乳腺癌专题

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2024.01.003

## 含铂新辅助免疫治疗用于三阴性乳腺癌的临床探究

欢迎扫码观看  
文章视频简介

殷雨来 张银旭 任悦 张辉 张晓宇

**【摘要】** 目的 探究含铂新辅助免疫治疗三阴性乳腺癌的临床疗效及安全性。方法 收集程序性死亡受体-1 (PD-1) 阳性的三阴性乳腺癌患者 64 例, 将其随机分为对照组与观察组各 32 例。对照组在术前给予化学治疗 [ 白蛋白紫杉醇 + 顺铂 (TP) 方案 ], 观察组在对照组 TP 方案基础上联合使用 PD-1 抑制剂卡瑞利珠单抗进行术前新辅助免疫治疗。新辅助免疫治疗完成后 4 周, 按照手术适应证选择改良根治术或保乳术, 并根据术中前哨淋巴结活组织检查的结果决定是否进行腋窝淋巴结清扫。比较 2 组患者的客观缓解率、疾病控制率、病理学完全缓解率、保乳率、腋窝淋巴结豁免率、T 淋巴细胞亚群水平、乏氧诱导因子-1 $\alpha$  水平、血管内皮生长因子水平以及不良反应发生率。结果 经过 6 个周期的新辅助免疫化学治疗后, 观察组的客观缓解率、病理学完全缓解率、CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞水平均高于对照组 ( $P$  均  $< 0.05$ ); 观察组的乏氧诱导因子-1 $\alpha$  和血管内皮生长因子水平均低于对照组 ( $P$  均  $< 0.05$ )。虽然观察组的疾病控制率、保乳率和腋窝淋巴结豁免率也相对较高, 但与对照组比较差异无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )。2 组不良反应发生率比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论 含铂新辅助免疫治疗用于三阴性乳腺癌的临床疗效较为可观, 能降低患者肿瘤负荷, 改善患者预后, 且较安全。

**【关键词】** 三阴性乳腺癌; 程序性死亡受体-1 抑制剂; 新辅助免疫治疗; 保乳术; 腋窝淋巴结清扫; 病理学完全缓解

**Clinical efficacy and safety of platinum-containing neoadjuvant immunotherapy for triple-negative breast cancer** Yin Yulai, Zhang Yinxu, Ren Yue, Zhang Hui, Zhang Xiaoyu. Department of Thyroid and Breast Surgery III, Cangzhou Central Hospital, Hebei Medical University, Cangzhou 061000, China

Corresponding author, Zhang Xiaoyu, E-mail: 93956466@qq.com

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of platinum-containing neoadjuvant immunotherapy for triple-negative breast cancer. **Methods** Sixty-four patients with PD-L1 positive triple-negative breast cancer were enrolled and randomly divided into the control ( $n = 32$ ) and observation groups ( $n = 32$ ). In the control group, preoperative chemotherapy regimen of albumin-bound paclitaxel plus cisplatin (TP) was given, while the observation group received platinum-containing neoadjuvant immunotherapy--combined with programmed death receptor-1 (PD-1) inhibitor carrilizumab on the basis of TP chemotherapy regimen of control group. At 4 weeks post-neoadjuvant chemotherapy, whether modified radical surgery or breast-conserving surgery was chosen based on surgical indications, and whether axillary lymph node dissection was performed according to intraoperative sentinel lymph node biopsy results. The objective response rate, disease control rate, pathological complete response rate, breast conservation rate, axillary lymph node exemption rate, T lymphocyte subset levels, hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  levels, vascular endothelial growth factor levels, and the incidence of adverse reactions were compared between two groups. **Results** After 6 cycles of neoadjuvant chemotherapy, the objective remission rate, pathological complete remission rate, and elevated level of CD4<sup>+</sup> T lymphocytes in the observation group were higher than those in the control group (all  $P < 0.05$ ). The levels of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  and vascular endothelial growth factor in the observation group were lower than those in the control group (all  $P < 0.05$ ). Although the disease control rate, breast conservation rate and exemption rate of axillary lymph node dissection were relatively high in the observation group, the difference was not significant when compared with that in the control group ( $P > 0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Platinum-containing neoadjuvant immunotherapy is efficacious and safe for triple-negative breast cancer, which reduces the tumor load and improves clinical prognosis of the patients.

基金项目: 河北省医学科学研究课题 (20220400)

作者单位: 061000 沧州, 河北医科大学附属沧州市中心医院甲状腺乳腺外三科

通信作者: 张晓宇, E-mail: 93956466@qq.com

**【Key words】** Triple-negative breast cancer; Programmed death receptor-1 inhibitor; Neoadjuvant immunotherapy; Breast-conserving surgery; Axillary lymph node dissection; Pathologic complete response

近年来,乳腺癌在女性群体中的发病率日益上升<sup>[1,2]</sup>。其中,三阴性乳腺癌(TNBC)具有侵袭力高、生物学行为不稳定、易于复发的特点,治疗棘手。对于非晚期TNBC,新辅助化学治疗+手术无疑是临床疗效较为可观的治疗模式<sup>[3,6]</sup>。但是常规的新辅助化学治疗方案仍然无法解决其易于复发的的问题,据研究表明,程序性死亡受体-1(PD-1)抑制剂或将有助于改善这一现状<sup>[7,10]</sup>。此外,含铂方案治疗TNBC的临床获益已经达成共识,并且铂类的加入或将提高保乳和豁免腋窝淋巴结清扫的概率,这种获益在乳腺癌易感基因BRCA1突变群体中表现更为显著<sup>[11,12]</sup>。为此,本研究对TNBC患者实施了PD-1抑制剂联合白蛋白紫杉醇+顺铂(TP)方案的新辅助免疫治疗,以探究该方案的临床疗效及安全性。

## 对象与方法

### 一、研究对象

预试验显示观察组的主要结局指标病理学完全缓解率为58.0%,记为p1,对照组的主要结局指标病理学完全缓解率为18.5%,记为p2,设定犯I类错误的概率为0.05,即 $Z_{\alpha}=1.96$ ,设定犯II类错误的概率为0.1,即 $Z_{\beta}=1.28$ ,发生率均值为38.25%,记为 $\bar{p}$ ,未发生率均值为61.75%,记为 $\bar{q}$ 。采用浙中大样本量计算器4.0按照公式计算出总样本量为64例。本研究收集了2021年1月至2022年3月就诊于沧州市中心医院的经免疫组织化学和空心针活组织检查(活检)证实为PD-L1表达阳性的TNBC患者64例,按照随机数表法将其分为观察组与对照组各32例。纳入标准:①符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2008版)》中乳腺癌诊断标准,病理分期为II~III期;②新辅助免疫治疗实施前通过空心针进行活检确诊为TNBC;③有完整的病理结果和淋巴结转移结果;④PD-L1表达阳性;⑤经卡诺夫斯基功能状态评分(KPS)和东部肿瘤合作组(ECOG)活动评分证实可以耐受本研究的治疗方案;⑥未接受过其他治疗方案;⑦女性患者。排除标准:①伴有心、肺、肾等其

他脏器功能障碍或者非单一原发肿瘤者;②妊娠期或哺乳期妇女;③对本研究涉及的临床药物过敏;④预计生存期少于6个月。本研究经本院伦理委员会批准[批件号:2021-134-02(z)],所有患者签署知情同意书。

## 二、方法

### 1. 术前方案

对照组在术前给予TP方案,观察组在对照组基础上联合使用PD-1抑制剂卡瑞丽珠单抗。TP方案:静脉注射白蛋白结合型紫杉醇(江苏产)175 mg/m<sup>2</sup>、第1日,顺铂(澳大利亚产)按照75 mg/m<sup>2</sup>的剂量经1 000 mL 0.9%氯化钠溶液水化后分3 d进行静脉滴注,21 d为1个治疗周期,连续使用6个治疗周期。PD-1抑制剂:注射用卡瑞丽珠单抗(江苏产),以每次200 mg进行静脉注射,3周/次,连续使用18周。

### 2. 手术治疗

2组患者在完成术前治疗方案后4周,根据手术适应证选择乳腺癌改良根治术或保乳术,术中进行前哨淋巴结活检(取出3枚及以上淋巴结),前哨淋巴结活检为阳性(1枚及以上淋巴结为阳性)者行腋窝淋巴结清扫术,否则保留腋窝淋巴结。所有手术均由沧州市中心医院甲状腺乳腺外三科的同—治疗组完成。

## 三、结局指标

治疗后4周评价、记录2组患者的客观缓解率、疾病控制率,清晨空腹外周静脉血CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞亚群水平及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>,用ELISA检测静脉血乏氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )、血管内皮生长因子(VEGF)等水平。手术完成后记录2组患者病理学完全缓解率(乳腺癌原发灶和转移的区域淋巴结均达到病理学完全缓解患者占该组所有患者的比例)、保乳率(进行保乳手术的患者占该组所有患者的比例)、腋窝淋巴结豁免率(未进行淋巴结清扫的患者占该组所有患者的比例)。手术后随访6个月,记录和评估治疗相关不良反应的发生情况。

#### 四、统计学处理

使用 SPSS 27.0 和 风暴统计平台 (<https://www.medsta.cn/software>) 进行统计分析, 计数资料用例 (%) 表示, 采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法进行比较。正态分布计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用  $t$  检验进行比较。使用单因素 Logistic 回归分析探究影响病理学完全缓解、保乳及腋窝淋巴结豁免的独立影响因素,  $P < 0.05$  表示该差异具有统计学意义。将  $P < 0.05$  的变量纳入多因素 Logistic 回归分析。采用向后逐步回归法筛选出病理学完全缓解、保

乳及腋窝淋巴结豁免的独立影响因素。使用 R 软件 (4.3.1 版本) 和 ChiPlot 网站 (<https://www.chiplot.online/>) 完成图像绘制。

## 结 果

### 一、观察组与对照组 TNBC 患者基线资料比较

2 组患者的基线资料具可比性 ( $P$  均  $> 0.05$ ), 见表 1。

表 1 观察组与对照组 TNBC 患者基线资料比较

| 项 目                | 对照组 (32 例)       | 观察组 (32 例)       | $t/\chi^2$ 值 | $P$ 值              |
|--------------------|------------------|------------------|--------------|--------------------|
| 年龄 / 岁             | 44.13 $\pm$ 7.46 | 46.99 $\pm$ 4.95 | -1.806       | 0.077              |
| 瘤体大小 / mm          | 30.01 $\pm$ 9.10 | 32.67 $\pm$ 7.24 | -1.294       | 0.200              |
| 病程 / 月             | 17.17 $\pm$ 3.09 | 16.58 $\pm$ 2.67 | 0.823        | 0.413              |
| 病理类型 / 例 (%)       |                  |                  | 0.567        | 0.451              |
| 浸润性小叶癌             | 16 (50.0)        | 13 (40.6)        |              |                    |
| 浸润性导管癌             | 16 (50.0)        | 19 (59.4)        |              |                    |
| BRCA / 例 (%)       |                  |                  | 0.474        | 0.491              |
| 未突变                | 26 (81.3)        | 28 (87.5)        |              |                    |
| 突变                 | 6 (18.8)         | 4 (12.5)         |              |                    |
| 临床分期 / 例 (%)       |                  |                  | 0.577        | 0.448              |
| II                 | 20 (62.5)        | 17 (53.1)        |              |                    |
| III                | 12 (37.5)        | 15 (46.9)        |              |                    |
| 原发部位 / 例 (%)       |                  |                  | —            | 0.613 <sup>a</sup> |
| 乳头乳晕区              | 8 (25.0)         | 4 (12.5)         |              |                    |
| 外上象限               | 15 (46.9)        | 19 (59.4)        |              |                    |
| 外下象限               | 2 (6.3)          | 4 (12.5)         |              |                    |
| 内下象限               | 4 (12.5)         | 3 (9.4)          |              |                    |
| 内上象限               | 3 (9.4)          | 2 (6.3)          |              |                    |
| 治疗顺序 / 例 (%)       |                  |                  | —            | —                  |
| 免疫治疗先于化学治疗         | 16 (50.0)        | 16 (50.0)        |              |                    |
| 化学治疗先于免疫治疗         | 16 (50.0)        | 16 (50.0)        |              |                    |
| 月经状态 / 例 (%)       |                  |                  | 0.068        | 0.794              |
| 未绝经                | 12 (37.5)        | 11 (34.4)        |              |                    |
| 已绝经                | 20 (62.5)        | 21 (65.6)        |              |                    |
| 增殖指数 Ki-67 / 例 (%) |                  |                  | 0.080        | 0.777              |
| 低表达                | 9 (28.1)         | 8 (25.0)         |              |                    |
| 高表达                | 23 (71.9)        | 24 (75.0)        |              |                    |

注: <sup>a</sup>Fisher 确切概率法。

### 二、观察组与对照组 TNBC 患者疗效指标比较

观察组的客观缓解率和病理学完全缓解率均优于对照组 ( $P$  均  $< 0.05$ ), 见表 2。将病理学完全缓解、保乳和腋窝淋巴结豁免分别列为二分类结局变量进行单因素和多因素 Logistic 回归分析, 结果显示无论是单因素还是多因素分析, 临床分期均

是三者的独立影响因素 ( $P$  均  $< 0.05$ ), TP 方案 + PD-1 抑制剂更易获得病理学完全缓解 ( $P < 0.05$ ), BRCA 突变者有更高的保乳率和腋窝淋巴结豁免概率 ( $P$  均  $< 0.05$ )。单因素 Logistic 回归分析表明 PD-1 抑制剂先于 TP 方案更有可能达到腋窝淋巴结豁免 ( $P < 0.05$ ), 此外, 病理学完全缓解率随着肿瘤体积的增加而下降 ( $P < 0.05$ ), 见表 3~5。

表2 观察组与对照组 TNBC 患者疗效指标比较 [例(%)]

| 项目       | 观察组 (32例) | 对照组 (32例) | $\chi^2$ 值 | P 值   |
|----------|-----------|-----------|------------|-------|
| 客观缓解率    | 22 (68.8) | 14 (43.8) | 4.063      | 0.044 |
| 疾病控制率    | 26 (81.3) | 22 (68.8) | 1.333      | 0.248 |
| 病理学完全缓解率 | 17 (53.1) | 9 (28.1)  | 4.146      | 0.042 |
| 保乳率      | 14 (43.8) | 9 (28.1)  | 1.697      | 0.193 |
| 腋窝淋巴结豁免率 | 15 (46.9) | 14 (43.8) | 0.063      | 0.802 |

表3 以病理学完全缓解为结局变量的 Logistic 回归结果

| 变量   | 单因素分析 |      |       |                  |        | 多因素分析 |      |       |                  |       |
|------|-------|------|-------|------------------|--------|-------|------|-------|------------------|-------|
|      | B     | SE   | Z     | OR (95%CI)       | P 值    | B     | SE   | Z     | OR (95%CI)       | P 值   |
| 分组   |       |      |       |                  |        |       |      |       |                  |       |
| 观察组  |       |      |       | 1.00             |        |       |      |       | 1.00             |       |
| 对照组  | -1.06 | 0.53 | -2.01 | 0.35 (0.12~0.97) | 0.044  | -1.11 | 0.59 | -1.87 | 0.33 (0.10~1.06) | 0.062 |
| 临床分期 |       |      |       |                  |        |       |      |       |                  |       |
| II   |       |      |       | 1.00             |        |       |      |       | 1.00             |       |
| III  | -2.13 | 0.64 | -3.35 | 0.12 (0.03~0.41) | <0.001 | -2.16 | 0.66 | -3.28 | 0.12 (0.03~0.42) | 0.001 |

表4 以保乳为结局变量的 Logistic 回归结果

| 变量   | 单因素分析 |      |       |                    |       | 多因素分析 |      |       |                   |       |
|------|-------|------|-------|--------------------|-------|-------|------|-------|-------------------|-------|
|      | B     | SE   | Z     | OR (95%CI)         | P 值   | B     | SE   | Z     | OR (95%CI)        | P 值   |
| BRCA |       |      |       |                    |       |       |      |       |                   |       |
| 未突变  |       |      |       | 1.00               |       |       |      |       | 1.00              |       |
| 突变   | 2.34  | 0.85 | 2.77  | 10.40 (1.98~54.70) | 0.006 | 1.90  | 0.90 | 2.12  | 6.67 (1.15~38.74) | 0.034 |
| 临床分期 |       |      |       |                    |       |       |      |       |                   |       |
| II   |       |      |       | 1.00               |       |       |      |       | 1.00              |       |
| III  | -2.24 | 0.70 | -3.22 | 0.11 (0.03~0.42)   | 0.001 | -1.98 | 0.72 | -2.76 | 0.14 (0.03~0.56)  | 0.006 |

表5 以腋窝淋巴结豁免为结局变量的 Logistic 回归结果

| 变量         | 单因素分析 |      |       |                   |       | 多因素分析 |      |       |                   |       |
|------------|-------|------|-------|-------------------|-------|-------|------|-------|-------------------|-------|
|            | B     | SE   | Z     | OR (95%CI)        | P 值   | B     | SE   | Z     | OR (95%CI)        | P 值   |
| BRCA       |       |      |       |                   |       |       |      |       |                   |       |
| 未突变        |       |      |       | 1.00              |       |       |      |       | 1.00              |       |
| 突变         | 1.84  | 0.84 | 2.19  | 6.29 (1.22~32.51) | 0.028 | 1.60  | 0.95 | 1.69  | 4.95 (0.77~31.76) | 0.092 |
| 临床分期       |       |      |       |                   |       |       |      |       |                   |       |
| II         |       |      |       | 1.00              |       |       |      |       | 1.00              |       |
| III        | -1.75 | 0.57 | -3.05 | 0.17 (0.06~0.54)  | 0.002 | -1.65 | 0.63 | -2.63 | 0.19 (0.06~0.65)  | 0.008 |
| 治疗顺序       |       |      |       |                   |       |       |      |       |                   |       |
| 免疫治疗先于化学治疗 |       |      |       | 1.00              |       |       |      |       | 1.00              |       |
| 化学治疗先于免疫治疗 | -1.17 | 0.52 | -2.23 | 0.31 (0.11~0.87)  | 0.026 | -1.44 | 0.61 | -2.36 | 0.24 (0.07~0.78)  | 0.019 |

### 三、观察组与对照组 TNBC 患者免疫指标比较

观察组治疗后的 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞水平及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 高于对照组, CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞水平低于对照组 ( $P$  均  $< 0.05$ )。见表 6。

### 四、观察组与对照组 TNBC 患者细胞因子比较

观察组治疗后 HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 水平均低于对

照组 ( $P$  均  $< 0.05$ ), 见表 7。HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 散点关系图分析显示两者存在线性回归关系, 线性回归方程:  $VEGF = 1.778 \times HIF-1\alpha + 26.821$ , 决定系数  $R^2 = 0.916$ , 见图 1。

### 五、观察组与对照组 TNBC 患者不良反应比较

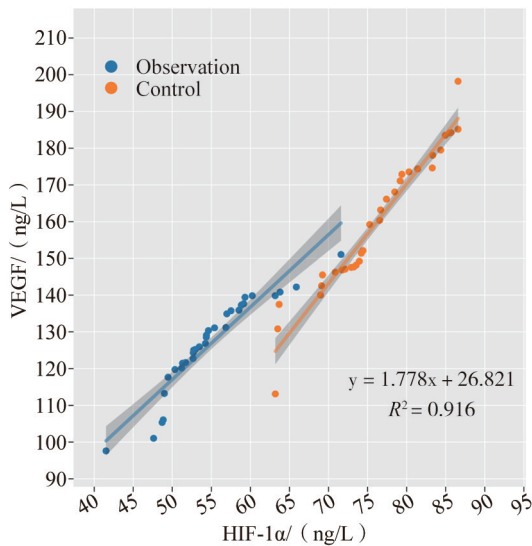
2 组中部分患者出现了中性粒细胞减少、脱发、胃肠道反应、肝功能损害等化学治疗不良反

表6 观察组与对照组 TNBC 患者 T 淋巴细胞亚群水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别         | 例数 | CD4 <sup>+</sup> /% |              | CD8 <sup>+</sup> /% |              | CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> |             |
|------------|----|---------------------|--------------|---------------------|--------------|------------------------------------|-------------|
|            |    | 治疗前                 | 治疗后          | 治疗前                 | 治疗后          | 治疗前                                | 治疗后         |
| 观察组        | 32 | 32.63 ± 2.81        | 38.54 ± 4.82 | 31.48 ± 1.98        | 20.79 ± 1.79 | 1.04 ± 0.11                        | 1.86 ± 0.27 |
| 对照组        | 32 | 32.73 ± 2.24        | 34.19 ± 3.55 | 30.57 ± 2.35        | 25.84 ± 2.41 | 1.08 ± 0.13                        | 1.33 ± 0.18 |
| <i>t</i> 值 |    | -0.157              | 4.110        | 1.670               | -9.517       | -1.220                             | 9.151       |
| <i>P</i> 值 |    | 0.876               | <0.001       | 0.100               | <0.01        | 0.227                              | <0.001      |

表7 观察组与对照组 TNBC 患者细胞因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别         | 例数 | HIF-1 $\alpha$ / (ng/L) |              | VEGF/ (ng/L)   |                |
|------------|----|-------------------------|--------------|----------------|----------------|
|            |    | 治疗前                     | 治疗后          | 治疗前            | 治疗后            |
| 观察组        | 32 | 100.02 ± 8.08           | 54.97 ± 5.98 | 212.28 ± 18.17 | 126.84 ± 12.56 |
| 对照组        | 32 | 98.00 ± 9.05            | 76.24 ± 6.84 | 205.95 ± 19.14 | 160.07 ± 19.03 |
| <i>t</i> 值 |    | 0.943                   | -13.247      | 1.356          | -8.241         |
| <i>P</i> 值 |    | 0.349                   | <0.001       | 0.180          | <0.001         |

图1 HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 散点关系图

应。其中，观察组有3例同时发生了中性粒细胞减少和胃肠道反应，对照组则有4例，但2组总体比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，见表8。随访6个月后，部分患者出现上肢淋巴水肿、麻木、感觉障碍、活动受限等手术相关不良事件，其中，观察组1例同时发生上肢淋巴水肿和上肢感觉异常，对照组则有2例，但2组总体比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，见表9。

## 讨 论

TNBC 的病理分型以浸润性小叶癌和浸润性导管癌为主，常具有侵袭性，易发生远处转移，严

表8 观察组与对照组 TNBC 患者化学治疗相关不良反应比较 [例 (%)]

| 组别         | 中性粒细胞减少  | 脱发      | 胃肠道反应    | 肝功能损害   | 总例数       |
|------------|----------|---------|----------|---------|-----------|
| 观察组        | 8 (25.0) | 3 (9.4) | 6 (18.8) | 2 (6.3) | 16 (50.0) |
| 对照组        | 7 (21.9) | 2 (6.3) | 7 (21.9) | 1 (3.1) | 13 (40.6) |
| $\chi^2$ 值 |          |         |          |         | 0.567     |
| <i>P</i> 值 |          |         |          |         | 0.451     |

表9 观察组与对照组手术相关不良反应比较

| 组别         | 上肢淋巴水肿   | 上肢麻木    | 上肢感觉异常  | 上肢活动受限  | 总例数      |
|------------|----------|---------|---------|---------|----------|
| 观察组        | 4 (12.5) | 2 (6.3) | 2 (6.3) | 1 (3.1) | 8 (25.0) |
| 对照组        | 5 (15.6) | 2 (6.3) | 3 (9.4) | 1 (3.1) | 9 (28.1) |
| $\chi^2$ 值 |          |         |         |         | 0.080    |
| <i>P</i> 值 |          |         |         |         | 0.777    |

重降低患者生活质量，也对其生存造成极大威胁。尽管相对应的治疗方案层出不穷，但仍难以改变 TNBC 预后差、易复发的现状。

经过国内外学者的相关研究，TP 方案已经成为了 2023 版中国临床肿瘤学会 (CSCO) 乳腺癌诊疗指南中 TNBC 新辅助化学治疗的一级推荐方案，可更大程度提高保乳率和腋窝淋巴结豁免率<sup>[13,14]</sup>。此外，德国乳腺癌协作组 (GBG) 第 69 号研究则表明采用白蛋白结合型紫杉醇比溶剂型紫杉醇的病理学完全缓解率更高，患者的无病生存期更长。KEYNOTE 522 研究则表明 TP 方案及蒽环类药物加用 PD-1 抑制剂可以显著提高病理学完全缓解率，这种临床获益或许来自于蒽环类药物对 PD-1 抑制

剂的增效作用<sup>[15]</sup>。但含铂方案带来的不良反应是不容忽视的问题，为此，应该全面考虑化学治疗药的种类、配伍及用量。

PD-1 抑制剂通过阻碍 T 淋巴细胞表面的 PD-1 和肿瘤细胞表面 PD-L1 的结合来打破免疫抑制，通过细胞通路刺激 T 淋巴细胞大量增殖，从而尽可能终止肿瘤细胞的“免疫逃逸”现象。将 PD-1/PD-L1 抑制剂用于 TNBC 治疗并取得显著临床获益的当属 IMpassion130 研究，该研究将 PD-1/PD-L1 抑制剂用于晚期 TNBC 解救治疗，将患者的总生存期延长至 2 年以上<sup>[16]</sup>。根据 IMpassion031 研究将 PD-1/PD-L1 抑制剂用于 TNBC 的治疗被写入 2023 版的欧洲肿瘤内科学会（ESMO）乳腺癌诊疗指南，并指明了 PD-1 抑制剂在 TNBC 治疗中的临床获益，这或与 TNBC 是一种 PD-L1 表达水平较高的乳腺癌亚型相关，为 TNBC 提供了更多的治疗靶点。本研究表明，联合应用 PD-1 抑制剂可以提高患者的客观缓解率和病理学完全缓解率，但在保乳和腋窝淋巴结豁免方面的获益未有体现。本研究还显示 PD-1 抑制剂先于化学治疗相较于化学治疗先于 PD-1 抑制剂更有可能免于腋窝淋巴结清扫，考虑可能的原因为 PD-1 抑制剂的使用可以改善患者机体的免疫状态，激活体内的 T 淋巴细胞增殖，进而协同 TP 方案充分发挥抗肿瘤效果，使部分患者达到前哨淋巴结转移阳性转阴性的效果。

本研究显示 HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 之间存在线性相关关系。在经过新辅助免疫治疗后，患者血清中的 HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 水平下降，从侧面证实了 PD-1 抑制剂联合 TP 方案的抗癌效果显著。TNBC 癌细胞和瘤体的快速增殖会导致肿瘤细胞处于缺氧状态，进而刺激 HIF-1 $\alpha$  的激增，从而促使 VEGF 水平的增加来促进新生血管生成，进而缓解肿瘤细胞的缺氧现象<sup>[17,20]</sup>。因此抗肿瘤血管生成或许是 TNBC 治疗的另一方向<sup>[21]</sup>。本研究显示肿瘤分期越早越倾向于达到病理学完全缓解、保乳和腋窝淋巴结豁免的结局，这与先前的研究和临床认知相一致。随访显示上肢淋巴水肿、麻木、感觉障碍、活动受限等主要发生于接受了腋窝淋巴结清扫的患者，可在一定程度上提示腋窝淋巴结清扫术是带来这类问题的原因，因此，探究新的联合治疗方案，在不增加术后复发和转移的基础上提高腋窝淋巴结豁免的概率对于改善患者术后短期预后、提高生活质量尤为重要。

综上所述，在 TP 方案之前加入 PD-1 抑制剂

的新辅助免疫治疗能使 TNBC 患者获得更大益处，降低患者的肿瘤负荷，改善患者的生存质量。

## 参 考 文 献

- [1] 黄维荔, 许隽颖, 晏芾. 中心性肥胖对妇女乳腺癌发病的影响因素分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2023, 30 (4): 219-224.  
Huang W S, Xu J Y, Yan F. Analysis of the influencing factors of central obesity on the incidence of breast cancer in women [J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2023, 30 (4): 219-224.
- [2] 阮祥辉. 乳腺改良根治术与保乳手术治疗早期乳腺癌的效果比较 [J]. 临床医学, 2022, 42 (6): 59-61.  
Ruan X H. Comparison between modified radical mastectomy and breast-conserving surgery in the treatment of early breast cancer [J]. Clin Med, 2022, 42 (6): 59-61.
- [3] 冯洁萍, 万芸. 乳腺癌新辅助化疗后微钙化的变化与治疗反应及病理的相关性分析 [J]. 新医学, 2021, 52 (7): 530-534.  
Feng J P, Wan Y. Correlation analysis between mammography microcalcification and molecular pathological classification and tumor response after neoadjuvant chemotherapy [J]. J New Med, 2021, 52 (7): 530-534.
- [4] 修萌, 张频. 早期三阴性乳腺癌治疗模式及新辅助治疗研究进展 [J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47 (2): 129-134.  
Xiu M, Zhang P. Therapeutic pattern and progress of neoadjuvant treatment for early stage triple-negative breast cancer [J]. Cancer Res Prev Treat, 2020, 47 (2): 129-134.
- [5] 陈安莉, 沈浩元, 王舒. 三阴性乳腺癌新辅助治疗的临床研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31 (3): 566-571.  
Chen A L, Shen H Y, Wang S. Neoadjuvant therapy for triple negative breast cancer: clinical progress [J]. J Mod Oncol, 2023, 31 (3): 566-571.
- [6] 韩敬茹, 邓红彬. 早期三阴性乳腺癌新辅助免疫治疗联合化疗的研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48 (19): 1019-1022.  
Han J R, Deng H B. Research progress of neoadjuvant immunotherapy combined with chemotherapy for early triple-negative breast cancer [J]. Chin J Clin Oncol, 2021, 48 (19): 1019-1022.
- [7] Bagegni N A, Davis A A, Clifton K K, et al. Targeted treatment for high-risk early-stage triple-negative breast cancer: spotlight on pembrolizumab [J]. Breast Cancer (Dove Med Press), 2022, 14: 113-123.
- [8] Deng H, Wang L, Wang N, et al. Neoadjuvant checkpoint blockade in combination with chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer: exploratory analysis of real-world, multicenter data [J]. BMC Cancer, 2023, 23 (1): 29.
- [9] Liu D, Gao S, Zhai Y, et al. Research progress of tumor targeted drug delivery based on PD-1/PD-L1 [J]. Int J Pharm, 2022, 616: 121527.
- [10] Tang Q, Chen Y, Li X, et al. The role of PD-1/PD-L1 and application of immune-checkpoint inhibitors in human cancers [J]. Front Immunol, 2022, 13: 964442.

- [11] 张英, 蒋树云, 马德寿, 等. 顺铂与卡铂治疗晚期三阴性乳腺癌疗效及安全性的 Meta 分析 [J]. 实用药物与临床, 2023, 26 (1): 35-40.  
Zhang Y, Jiang S Y, Ma D S, et al. Efficacy and safety of cisplatin versus carboplatin for advanced triple negative breast cancer: a meta-analysis [J]. Pract Pharm Clin Remedies, 2023, 26 (1): 35-40.
- [12] 陈晓越. 探讨 TP 与 TAC 方案对不同 BRCA1 表现型三阴性乳腺癌的临床疗效 [J]. 中南医学科学杂志, 2018, 46 (5): 491-494.  
Chen X Y. Clinical efficacy of TP and TAC chemotherapy on triple negative breast cancer with BRCA1 negative expression [J]. Med Sci J Cent South China, 2018, 46 (5): 491-494.
- [13] 沈钧华, 包小平, 马元勇, 等. 前哨淋巴结活检联合保乳术与根治术治疗乳腺癌的临床疗效观察 [J]. 山西医药杂志, 2021, 50 (3): 433-435.  
Shen J H, Bao X P, Ma Y Y, et al. Clinical observation of sentinel lymph node biopsy combined with breast-conserving surgery and radical mastectomy in the treatment of breast cancer [J]. Shanxi Med J, 2021, 50 (3): 433-435.
- [14] 焦得闯, 刘真真, 刘荫华. 中国乳腺癌改良根治术临床实践指南 (2022 版) [J]. 中国实用外科杂志, 2022, 42 (2): 128-131.  
Jiao D C, Liu Z Z, Liu Y H. Clinical practice China guidelines for modified radical mastectomy of breast cancer (2022 edition) [J]. Chin J Pract Surg, 2022, 42 (2): 128-131.
- [15] Rizzo A, Cusmai A, Acquafredda S, et al. KEYNOTE-522, IMpassion031 and GeparNUEVO: changing the paradigm of neoadjuvant immune checkpoint inhibitors in early triple-negative breast cancer [J]. Future Oncol, 2022, 18 (18): 2301-2309.
- [16] Adams S, Diéras V, Barrios C H, et al. Patient-reported outcomes from the phase III IMpassion130 trial of atezolizumab plus nab-paclitaxel in metastatic triple-negative breast cancer [J]. Ann Oncol, 2020, 31 (5): 582-589.
- [17] Dzhililova D S, Makarova O V. HIF-dependent mechanisms of relationship between hypoxia tolerance and tumor development [J]. Biochemistry, 2021, 86 (10): 1163-1180.
- [18] Minoves M, Hazane-Puch F, Moriondo G, et al. Differential impact of intermittent vs. sustained hypoxia on HIF-1, VEGF and proliferation of HepG2 cells [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24 (8): 6875.
- [19] Paredes F, Williams H C, San Martin A. Metabolic adaptation in hypoxia and cancer [J]. Cancer Lett, 2021, 502: 133-142.
- [20] You L, Wu W, Wang X, et al. The role of hypoxia-inducible factor 1 in tumor immune evasion [J]. Med Res Rev, 2021, 41 (3): 1622-1643.
- [21] 王逸云, 李星星, 毛舒扬, 等. 抗血管生成药物在三阴性乳腺癌中的应用及研究进展 [J]. 海峡药理学, 2022, 34 (8): 1-5.  
Wang Y Y, Li X X, Mao S Y, et al. Application and research progress of anti-angiogenic drugs in triple negative breast cancer [J]. Strait Pharm J, 2022, 34 (8): 1-5.

(收稿日期: 2023-11-02)

(本文编辑: 洪悦民)