

PD-1/PD-L1 抑制剂在三阴性乳腺癌治疗中的研究进展

谢仲梅

资阳市人民医院肿瘤科 资阳 641300

【摘要】三阴性乳腺癌(TNBC)作为乳腺癌中最具有免疫原性的亚型,其中程序性死亡配体1(programmed death-ligand1,PD-L1)有着很高的表达水平。目前,在多项临床研究中已为TNBC患者带来了临床获益。本文阐述PD-1/PD-L1介导的免疫逃逸机制以及探讨其抑制剂在TNBC治疗进展。

【关键词】PD-1抑制剂;PD-L1抑制剂;三阴性乳腺癌;免疫治疗

【中图分类号】R737.9

【文献标识码】A

【文章编号】2096-1685(2021)50-193-02

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,可按照免疫组织化学结果分为Luminal A型、Luminal B型、HER2阳型、HR阳型、HR阴型、三阴型^[1]5种不同亚型,同时各个亚型的治疗手段及预后有很大的区别。随着曲妥珠单抗、帕妥珠单抗的出现改变了HER-2阳型的预后,占乳腺癌总数15%~20%的三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)成为预后最差的亚型,它具有分化差、高度侵袭性、特异性靶点缺乏、高死亡率等特点^[2]。目前TNBC的治疗仍是以化疗为主,且化疗效果不佳,预后差,因此TNBC的治疗面临重大挑战,需要探索新的有效治疗手段。

乳腺癌属于“冷”免疫肿瘤,其免疫治疗的效果较淋巴瘤、肺癌、皮肤癌差。但TNBC因具有高突变负荷、基因组不稳定以及特殊的肿瘤微环境^[3],使其在免疫治疗中成为最可能获益的类型。由于PD-1/PD-L1抑制剂用于TNBC的治疗研究较晚,其治疗效果仍处于摸索阶段^[4-5]。研究表明,TAMs与PD-1/PD-L1通过相互作用,介导肿瘤的免疫逃逸过程,因此PD-1/PD-L1抑制剂在TNBC中的临床研究陆续展开^[6-7]。

1 PD-1/PD-L1 抑制剂在 TNBC 中的治疗

有关阻断PD-1/PD-L1通路的药物,根据其作用靶点不同,主要分为两类,PD-1抑制剂:Pembrolizumab、Pidilizumab、Nivolumab等;PD-L1抑制剂:Atezolizumab、Avelumab、Durvalumab等。目前TNBC临床研究中最多的是Pembrolizumab、Atezolizumab。

1.1 Pembrolizumab

Pembrolizumab是美国食品和药物管理局批准的第一种PD-1抑制剂^[8-9]。它是一种人源IgG4-kappa单克隆抗体,其与PD-1的C'D loop结合后使PD-1发生结构重排,从而阻断了PD-1与PD-L1的结合,与此同时还可阻断PD-1与PD-L2的结合。它作为PD-1抑制剂中的一员,在TNBC的新辅助治疗中崭露头角。

Schmid等人^[4]的一项Ib期试验及另一项正在进行的II期多中心试验(I-SPY2,NCT01042379)都证实了pembrolizumab联合化疗的有效性。基于此,FDA授予pembrolizumab+化疗突破性药物资格(BTD)用于高危早期TNBC患者的新辅助治疗。KEYNOTE-522试验(NCT03036488)^[5]是首个评估pembrolizumab用于早期TNBC新辅助治疗的前瞻性III期随机对照研究。第一次中期分析:pembrolizumab组与安慰剂组pCR率绝对差异达到了13.6%($P=0.0005$),最近一次试验数据公布,虽然两组在无事件生存率(EFS)暂无统计学差异,但对pCR进一步分析发现,相比淋巴结阴性的患者(pembrolizumab组:64.9%,安慰剂组:58.6%),淋巴结阳性患者将pembrolizumab+化疗作为新辅助治疗更加明显地改善了pCR率(pembrolizumab组:64.8%,

安慰剂组:44.1%),其绝对差异达到20.7%;另外,相对肿瘤分级低的患者来说,IIIB期患者观察到更高的pCR率,绝对差异达到25.5%。这提示我们,在TNBC患者中,使用Pembrolizumab+化疗作为新辅助治疗可以使pCR率有很大的提高,且对于淋巴结阳性、III期患者来说获益效果更加显著。目前该实验正在进行中,预计完成时间为2025年9月30日。

对于转移的TNBC(mTNBC)一线治疗失败的患者来说,免疫治疗是否也能带来希望呢?一项II期试验(KEYNOTE086,NCT02447003)分为两个队列:队列A(≥ 1 次既往系统治疗,纳入170名TNBC患者)、队列B(既往未接受转移性疾病的全身治疗且PD-L1为阳性,纳入84名TNBC患者)。队列A^[5]在不考虑PD-L1表达的情况下,ORR为5.3%,其中ORR与PD-L1的表达无关。队列B中^[5],PD-L1阳性患者ORR为21.4%。尽管客观缓解率相对较低,但对免疫治疗达到缓解的患者来说具有较好的预后,且一定程度上表明越早进行免疫治疗,患者获益的概率越高。

1.2 Atezolizumab

Atezolizumab是一种人源化IgG1单克隆抗体,通过Fc工程化使其糖基化位点N297A发生突变,使Fc段与Fc γ R无法结合,从而无ADCC活性,减少了NK细胞对T细胞的细胞毒作用。虽然同样是PD1/PD-L1通路的抑制剂,Atezolizumab作为第一个被允许用于TNBC的免疫治疗药物,其与Pembrolizumab相比其在TNBC不同治疗阶段疗效各有千秋。Luca Gianni等的一项有关atezolizumab联合化疗作为新辅助治疗的研究表明,atezolizumab联合化疗作为新辅助治疗,其不能增加pCR率。

然而,在晚期一线中获得Atezolizumab得到了可喜的结果。IMpassion130(NCT02425891)是在TNBC免疫治疗领域首个成功的研究。它是一项III期临床试验,共纳入902例未经治疗的mTNBC患者,并按1:1随机分配到实验组(atezolizumab+白蛋白紫杉醇,451例)和对照组(安慰剂+白蛋白紫杉醇,451例)。第一次中期分析结果显示,在意向治疗人群中使用atezolizumab可以使其中位PFS从5.6个月增加到7.2个月(HR:0.8,95%CI:0.6-0.92)。这种获益在PD-L1阳性人群中更加明显,PD-L1阳性人群中位PFS从5个月增加到7.5个月(HR:0.62,95%CI:0.49-0.78)。中位OS从15.5个月增加到25个月(HR:0.62,95%CI:0.45-0.86),有近10个月的明显延长。这表明,mTNBC患者使用atezolizumab联合蛋白结合型紫杉醇作为一线治疗可以获益,且PD-L1阳性人群获益更加明显。基于此项研究结果,2019年3月美国FDA批准atezolizumab联合白蛋白紫杉醇治疗无法切除的局部晚期或PD-L1阳性mTNBC。

第二次中期分析与第一次结论一致,在PD-L1阳性的患者中,atezol-izumab组和安慰剂组的中位OS分别为25个月和18个月(HR=0.71,95%CI: 0.54-0.91)。同时,提示PD-L1阳性可能是mTNBC免疫治疗获益的预测因子。在后线治疗中,一项Ib期(PCD4989g, NCT01375842)研究结果:一线患者ORR为26%,后线患者ORR为11%。提示早期免疫治疗患者收益大,这与pembrolizumab在mTNBC治疗中得出的结论一致。

2 小结与展望

免疫治疗是近年也是未来的研究重点,对于免疫治疗的研究由过去增强免疫消除转变为解除微环境中的免疫抑制,即免疫正常化的策略^[10]。多种PD-1/PD-L1抑制剂的临床试验也随之展开,虽然PD-1/PD-L1抑制剂在治疗TNBC的阶段治疗中所长各有千秋,但就以上临床试验初步结果显示,PD-1/PD-L1抑制剂对于TNBC患者总体来说具有较好的获益,特别是对新辅助和晚期一线治疗的患者^[11]。

参考文献

[1] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南[M]. 人民卫生出版社, 2019.
 [2] DEEPAK K G K, VEMPATI RAHUL, NAGARAJU GANJI PURNACHANDRA, et al. Tumor microenvironment: Challenges and opportunities in targeting metastasis of triple negative breast cancer[J]. Pharmacological research, 2020, 153: 104683.
 [3] VONDERHEIDE R H, DOMCHEK S M, CLARK A S. Immunotherapy for breast cancer: what are we missing?[J].

Clinical cancer research, 2017, 23(11):2640-2646.
 [4] 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]. Annals of oncology, 2019, 30(3): 397-404.
 [5] CETIN BULENT, GUMUSAY OZGE. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer[J]. The new england journal of Medicine, 2020, 382(26): e181.
 [6] 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.
 [7] 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.
 [8] 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.
 [9] 张伟杰, 沈雪敬, 李冬荃, 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.
 [10] 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.
 [11] 牛志成, 何东伟. 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.

(上接第160页)

2.2 疼痛情况分析

实验组与对照组间治疗前的VAS评分并无统计学差异,治疗1d、2d、3d、5d后组间疼痛程度均有改善,且实验组评分较对照组低, $P < 0.05$, 详细数据见表2。

2.3 不良反应情况

实验组发生1例嗜睡, 1例口干, 不良反应发生率为5.56%; 对照组发生3例嗜睡, 3例口干, 2例腹泻, 不良反应发生率为22.22%。实验组不良反应发生率明显低于对照组($\chi^2=4.186$; $P=0.040$), $P < 0.05$ 。

3 讨论

对于脾胃虚寒证胃痛的治疗, 西医常规治疗方案主要是消炎、抑菌、杀灭螺旋杆菌等, 可改善疾病症状, 但是难以控制复发率, 无法从根本上减轻疾病损害。根据中医辨证理论, 认为“虚者补之, 寒者温之”, 故脾胃虚寒证胃痛患者治疗原则是缓急止痛、温里和中、补脾益胃^[2]。中药参附黄蒲汤中, 蒲公英可解毒散滞,

延胡索可行气止痛, 炒大黄可活血化瘀, 三药共用后具有祛腐生新作用, 可促进血液循环, 有利于溃疡创面愈合。炒香附、广木香、陈皮具有调节升降、行气疏肝、疏肝散滞的效果, 制附片具有散寒止痛的作用, 乌贼骨具有抗溃疡、抗酸止痛的效果, 山药可健脾除湿。白术与党参可补脾益肺、补中益气, 神曲具有健脾和胃、消积化食的作用, 甘草可调和诸药。中药参附黄蒲汤具有活血生新、健脾和胃的作用, 依据患者情况对症用药, 可进一步提高疗效, 充分体现了中医辨证治疗的特色^[3]。

表1 治疗效果分析量表 [n(%)]

组别	无效	有效	显效	总有效率
实验组 (n=36)	1	13	22	35 (97.22)
对照组 (n=36)	6	15	15	30 (83.33)
χ^2	—	—	—	3.956
P	—	—	—	0.046

表2 疼痛情况分析量表 [$(\bar{x} \pm s)$, 分]

组别	治疗前	1d	2d	3d	5d
实验组 (n=36)	5.47 ± 1.25	3.05 ± 0.76	2.13 ± 0.52	0.78 ± 0.19	0.46 ± 0.12
对照组 (n=36)	5.52 ± 1.23	3.48 ± 0.79	2.61 ± 0.49	0.94 ± 0.18	0.56 ± 0.13
t	0.171	2.353	4.030	3.667	3.391
P	0.864	0.021	0	0	0.001

综上所述, 对脾胃虚寒证胃痛患者实施中药参附黄蒲汤治疗具有显著效果, 可提高临床效果, 促进疼痛症状消失, 降低中医证候积分, 同时还可减少药物副作用, 用药疗效及安全性均值得认可, 具有临床推广意义。

参考文献

[1] 王旭, 贾阳阳. 参附黄蒲汤与黄芪建中汤治疗胃痛的比较研

究[J]. 深圳中西医结合杂志, 2021, 31(16): 62-64.
 [2] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
 [3] 韩悦. 中药参附黄蒲汤应用于脾胃虚寒型胃痛的临床价值研究[J]. 名医, 2020(1): 237.