

替雷利珠单抗联合化疗治疗三阴性乳腺癌的临床观察

李明*, 张朋菲, 齐甜甜, 孙萍#

青岛大学附属烟台毓璜顶医院, 山东 烟台

收稿日期: 2021年11月13日; 录用日期: 2021年12月3日; 发布日期: 2021年12月14日

摘要

目的: 探讨替雷利珠单抗联合化疗治疗局部晚期/晚期三阴性乳腺癌的获益与风险。方法: 采用回顾性研究, 收集2020年10月至2021年9月烟台毓璜顶医院收治的20例局部晚期/晚期三阴性乳腺癌患者, 10例应用替雷利珠单抗联合化疗, 10例标准化疗, 比较两组临床疗效、不良反应发生率及治疗前后肿瘤标志物水平。结果: 研究组总缓解率30%、疾病控制率70%均高于对照组的0%、40%, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗相关不良反应发生率为80.0% (8/10), 不良反应以1~2级为主, ≥ 3 级不良反应发生率为20.0% (2/10); 研究期间, 无患者死亡。结论: 对于局部晚期/晚期三阴性乳腺癌患者, 替雷利珠单抗联合化疗不失为一种好的选择, 在有效控制疾病进展同时, 可降低肿瘤标志物水平。

关键词

三阴性乳腺癌, PD-1/PD-L1, 免疫治疗联合化疗

Clinical Observation of the Treatment of Triple Negative Breast Cancer with the Combination of the Tislelizumab and the Chemotherapy

Ming Li*, Pengfei Zhang, Tiantian Qi, Ping Sun#

Yantai Yuhuangding Hospital Affiliated to Qingdao University, Yantai Shandong

Received: Nov. 13th, 2021; accepted: Dec. 3rd, 2021; published: Dec. 14th, 2021

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 李明, 张朋菲, 齐甜甜, 孙萍. 替雷利珠单抗联合化疗治疗三阴性乳腺癌的临床观察[J]. 临床医学进展, 2021, 11(12): 5717-5722. DOI: [10.12677/acm.2021.1112845](https://doi.org/10.12677/acm.2021.1112845)

Abstract

OBJECTIVE: To investigate the benefits and risks of tislelizumab in combination with chemotherapy for locally advanced/advanced triple-negative breast cancer. **METHODS:** A retrospective study was conducted to collect 20 patients with locally advanced/advanced triple-negative breast cancer admitted to Yantai Yuhuangding Hospital from October 2020 to September 2021, 10 patients were treated with tislelizumab combined with chemotherapy and 10 patients were treated with standard chemotherapy. The clinical efficacy, incidence rate of adverse reactions and tumor marker levels before and after treatment were compared between the two groups. **RESULTS:** The overall response rate (ORR) of 30% and disease control rate (DCR) of 70% in study group were higher than those of 0% and 40% in control group, and the differences had statistical significance ($P < 0.05$). The incidence of treatment-related adverse reactions was 80.0% (8/10). The adverse reactions were mainly grade 1~2. The incidence of grade ≥ 3 adverse reactions was 20.0% (2/10). No patient died during the study. **CONCLUSION:** For patients with locally advanced/advanced triple-negative breast cancer, the combination of tislelizumab and chemotherapy is a good option to effectively control disease progression while reducing tumor marker levels.

Keywords

Triple Negative Breast Cancer, PD-1/PD-L1, Immunotherapy Combined with Chemotherapy

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 背景

乳腺癌是在世界范围内女性最常见的恶性肿瘤[1], 近年来, 随诊乳腺癌诊断及治疗水平的提高, 原发性乳腺癌的五年生存率可达 89%, 但不容乐观的是, 其仍位居女性死亡原因的前列。而三阴性乳腺癌 (Triple negative breast cancer, TNBC) 作为其中异质性最强的一种亚型, 具有组织学分级高、侵袭力强、远处转移率高及总生存期短等特点, 因其激素受体及抗 HER-2 靶点均表达阴性, 所以对内分泌治疗和靶向治疗均不敏感, 化疗仍为其最主要的治疗方法[2]。幸运的是在 2018 年底, 欧洲肿瘤内科学会(ESMO)年会上公布的 IMpassion130 实验 III 期研究结果代表着乳腺癌已正式踏入免疫治疗时代[3], 免疫检查点抑制剂如 PD-1/PD-L1 抗体、TIM3 抑制剂、CTLA-4 抑制剂等层出不穷, 但免疫单药治疗的反应率仅在 5% 至 20% 之间, 所以免疫治疗需要联合其他治疗才能起到更理想的效果。在 KEYNOTE522 试验中 PD-1 抗体联合化疗方案存在获益趋势并且可以延缓疾病进展, 减少疾病复发[4]。在此基础上, 本文旨在观察 PD-1 抗体替雷利珠单抗联合标准治疗局部晚期/晚期 TNBC 的获益与风险。

2. 研究方法

2.1. 收集资料

我们采用回顾性研究性方法, 收集 2020 年 10 月至 2021 年 9 月于烟台毓璜顶医院肿瘤内科收治的 20 例局部晚期/晚期 TNBC 患者, 其中 10 例接受免疫治疗联合化疗, 10 例接受标准化疗。其穿刺标本或手术标本均已做免疫组化示: ER(-), PR(-), Her-2(-)。其中免疫治疗联合化疗组至少治疗 2 个疗程, 疗

效评价为疾病得到控制。本实验已通过伦理学审核且所有数据使用均经患者本人同意使用。见表 1。

Table 1. Clinical data of patients in the two groups
表 1. 两组患者的临床资料

临床资料	实验组病例数(%)	对照组病例数(%)
年龄		
<60 岁	8	7
≥60 岁	2	3
分期		
局部晚期	4	5
晚期	6	5
手术史		
有	8	7
无	2	3
远处转移灶		
<2 处	4	5
≥2 处	6	5

2.2. 治疗方案

化疗方案：EC 序贯 T 方案(盐酸多柔比星脂质体 35 mg/m² + 环磷酰胺 600 mg/m² 序贯多西他赛 75 mg/m²)；

免疫治疗：替雷利珠单抗注射液，每次 200 mg，在 30~60 分钟内静滴；

给药间期为 3 周，观察终点为完成观察周期或者出现疾病进展、死亡及严重不良反应。

2.3. 观察指标

2.3.1. 临床疗效

结束治疗后，对靶病灶进行影像学检查，按照 RESIST 1.1 版实体瘤疗效评价标准进行评效[5]：完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD)。CR：所有病灶消失；PR：靶病灶缩小程度 ≥ 30%；SD：未达到 PD，也未达到 PR；PD：靶病灶增加程度 ≥ 20%，最小 5 mm，或非靶病灶进展或出现新病灶。采用常见不良事件评价标准(common terminology criteria for adverse events, CTCAE) 5.0 版记录不良反应并对其分级。第 1 次客观疗效评价在用药 2 周期后，以每 2 周期进行 1 次，或出现新的症状及原有症状加重时随时评价。

2.3.2. 肿瘤标志物

对治疗前后的患者都留取外周静脉血 3 ml，待血标本凝固后进行离心，留取上清液使用电化学发光全自动免疫分析仪检测血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 153 (CA15-3)、糖类抗原 125 (CA125)水平。

2.3.3. 不良反应

不良反应主要包括骨髓抑制、白细胞减少、脱发、恶心呕吐、皮疹、肝功异常、消化道反应等。计算不良反应发生率 = 发生不良反应人数/纳入观察的总人数 × 100% (若同一患者并发多种不良反应按照 1 例计算，且以其最严重不良反应纳入结果)。

2.3.4. 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件进行数据分析, 计数资料采用率(%)表示, 计量资料采用均数 \pm 标准差表示, 使用 Kaplan-Meier 法进行生存分析。

2.4. 结果

2.4.1. 疗效

随访截至 2021 年 9 月 30 日, 总随访时间为 2~12 个月, 中位随访时间为 6 个月; 研究组总缓解率 30%、疾病控制率 70%均高于对照组的 0%、40%, 差异均具有显著统计学意义($P < 0.05$)。随访结束后, 中位 PFS 及中位 OS 均为达到, 最长 PFS 已达 8.5 个月。见表 2。

Table 2. Comparison of efficacy after treatment between the two groups

表 2. 两组患者治疗后疗效比较

组别	例数	CR	PR	SD	PD	总缓解 (CR + PR)	疾病控制 (CR + PR + SD)
实验组	10	0	3	4	3	3	7
对照组	10	0	0	4	6	0	4
P						0.006	0.007

2.4.2. 肿瘤标志物水平

两组患者治疗前后肿瘤标志物水平对比: 治疗前两组患者肿瘤标志物水平比较, 差异均无统计学意义, 尤其是 CA153 ($P = 0.53$); 治疗后两组患者的肿瘤标志物水平均较前降低, 且具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

Table 3. Comparison of tumor marker levels before and after treatment between the two groups

表 3. 两组患者治疗前后肿瘤标志物水平比较

组别	例数	CEA		CA153		CA125	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
实验组	10	9.77 \pm 8.67	4.42 \pm 6.00	31.58 \pm 16.37	12.78 \pm 7.55	101.48 \pm 52.41	23.86 \pm 18.04
对照组	10	9.32 \pm 5.75	5.77 \pm 3.65	25.30 \pm 7.25	18.96 \pm 8.50	38.13 \pm 20.76	33.55 \pm 23.94
P		0.08	0.037	0.53	0.04	0.09	0.035

2.4.3. 不良反应发生率

两组患者治疗相关不良事件总发生率为 80%, 其中最常见的不良反应为白细胞下降、甲状腺功能减退、皮疹、上呼吸道感染、肺部炎症等。不良反应以 1~2 级为主, ≥ 3 级不良事件发生率为 20%。对所有不良反应进行对症处理, 均在可控制范围内。见表 4。

Table 4. Incidence of adverse events in the two groups

表 4. 两组患者不良事件发生率

不良反应	实验组例数	发生率(%)	对照组例数	发生率(%)
骨髓抑制	2	20	3	30
白细胞降低	2	20	2	20

Continued

恶心、呕吐	1	10	1	10
脱发	1	10	1	10
肺部炎症	1	10	1	10
肝功异常	1	10	2	20

2.5. 讨论与总结

肿瘤免疫治疗已成为肿瘤治疗的第四大支柱，与手术、化疗、放疗相辅相成[6]。近年来，免疫治疗正在彻底改变多发性实体瘤的治疗局势。其中备受关注的免疫检查点为 PD-1/PD-L1，它是表达于多种肿瘤表面的共抑制分子，阻断 PD-1/PD-L1 途径的治疗已经成为癌症免疫治疗的焦点。PD-1 属于免疫抑制性受体的跨膜蛋白，拥有 PD-L1 和 PD-L2 两种结合配体[7]，两者的表达并不相同，PD-L1 在体内的作用远超过 PD-L2。正常情况下，PD-1 在 T 细胞受到炎症信号刺激后被诱导产生，并且在以感染和肿瘤为主的多种外周组织中限制 T 细胞的功能，由此可限制免疫反应的放大和持续时间，从而避免正常组织的损伤[8]。同时 PD-L1 在乳腺癌、肺癌、黑色素瘤等多种肿瘤中处于高表达状态，当 PD-1 与其配体 PD-L1 结合后，抑制肿瘤抗原特异性 T 细胞的活化，抑制 T 细胞受体的信号传递，下调一些抗凋亡分子和促炎因子的表达，同时可影响细胞周期，为肿瘤细胞逃避机体免疫杀伤，从而让肿瘤细胞能在机体内无限增殖。在细胞及动物实验中均证实 PD-L1 的表达有利于肿瘤的发生和发展，诱导抗肿瘤 T 细胞的凋亡。

由于 TNBC 中存在明显的基因不稳定性，相对其他类型的乳腺癌而言有较强的免疫原性[9]，因此越来越多的学者探索通过免疫检查点来解释肿瘤的免疫逃逸。研究发现 PD-L1 在乳腺癌中有表达，且在 TNBC 中表达最高，同时表达水平与 TNBC 的恶性程度相关，因此在乳腺癌临床治疗方面 PD-1/PD-L1 抗体主要应用于针对 TNBC 的研究。IMpassion130 作为一个 III 期实验研究，是首项在无法切除、晚期或转移性 TNBC 患者中评价靶向 PD-L1-PD-1 信号通路药物效果的研究。在主要分析中显示了阿特珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇作为晚期或转移性三阴性乳腺癌患者一线治疗较安慰组具有显著的无进展生存期获益。免疫联合化疗组的中位总生存期较对照组延长 7 个月[10]。KEYNOTE522 试验是首个前瞻性随机安慰剂对照的 III 期临床试验，在这项涉及既往未接受过治疗的早期 TNBC 患者的随机试验中，帕博利珠单抗联合化疗组在确定性手术时达到病理学完全缓解的患者百分比显著高于安慰化疗组。此结果与既往新辅助帕博利珠单抗治疗 TNBC 的研究结果一致[11]。在 KEYNOTE355 实验中证明，在转移性三阴性乳腺癌患者中，与安慰剂化疗相比，帕博利珠单抗化疗显示无进展生存期显著改善且具有临床意义。表明在标准化疗基础上加用帕博利珠单抗作为转移性三阴性乳腺癌一线治疗的作用[12]。

在此基础上本文研究了 PD-1 抗体替雷利珠单抗联合化疗在局部晚期/晚期三阴性乳腺癌中的疗效，结果表明替雷利珠单抗联合化疗组总缓解率 30%、疾病控制率 70%均高于对照组的 0%、40%，差异均具有统计学意义($P < 0.05$)，治疗前两组肿瘤标志物水平无明显差异，治疗后实验组较对照组降低明显，差异具有统计学意义($P < 0.05$)。发现结果与之前实验一致，但本文的局限性在于样本量较少，可在条件允许情况下扩大样本量继续研究。

虽然免疫治疗为 TNBC 的治疗提供了新的思路，但是免疫治疗单药有效率较低，必须联合治疗，目前花费较高，尚不能成为大众所能共同接受的治疗方案。虽然其严重不良反应发生率较低，但还是存在危及生命的重度或罕见不良反应，因此需要我们在用药过程中，应随时警惕不良反应的发生，及时给予治疗措施。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2017) Cancer Statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **67**, 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21387>
- [2] Mirzania, M., *et al.* (2017) Treatment Outcomes and Clinicopathologic Characteristics of Triple-Negative Breast Cancer: A Report from Cancer Institute of Iran. *International Journal of Hematotherapy & Stem Cell Research*, **11**, 37-42.
- [3] Schmid, P., *et al.* (2018) Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **379**, 2108-2121. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809615>
- [4] 张密, 董倩. 三阴性乳腺癌免疫治疗的研究进展[J]. 中国肿瘤, 2020, 29(8): 614-620.
- [5] 权红良, 邓友星, 陈香存. 信迪利单抗注射液治疗晚期实体肿瘤的临床观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(7): 813-815+819.
- [6] Emens, L.A., *et al.* (2017) Cancer Immunotherapy: Opportunities and Challenges in the Rapidly Evolving Clinical Landscape. *European Journal of Cancer*, **81**, 116-129. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.01.035>
- [7] Pedoeem, A., *et al.* (2014) Programmed Death-1 Pathway in Cancer and Autoimmunity. *Clinical Immunology*, **153**, 145-152. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2014.04.010>
- [8] Topalian, S.L., Drake, C.G. and Pardoll, D.M. (2012) Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) Pathway to Activate Anti-Tumor Immunity. *Current Opinion in Immunology*, **24**, 207-212. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2011.12.009>
- [9] Curtis, C., *et al.* (2012) The Genomic and Transcriptomic Architecture of 2000 Breast Tumours Reveals Novel Subgroups. *Nature*, **486**, 346-352. <https://doi.org/10.1038/nature10983>
- [10] Schmid, P., *et al.* (2020) 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. *The Lancet Oncology*, **21**, 44-59. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30689-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30689-8)
- [11] Schmid, P., *et al.* (2020) Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **382**, 810-821. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910549>
- [12] Cortes, J., *et al.* (2020) 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. *The Lancet*, **396**, 1817-1828. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32531-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32531-9)