

· 论著 ·

PD-1/PD-L1抑制剂联合贝伐珠单抗在晚期三阴性乳腺癌中的应用价值

闫晓倩 柯 洋 冯沛贝 彭 湃 易善永*

郑州市中心医院肿瘤内科 (河南 郑州 450000)

【摘要】目的 探究程序性死亡受体1(PD-1)/程序性死亡受体-配体1(PD-L1)抑制剂联合贝伐珠单抗在晚期三阴性乳腺癌(TNBC)中的应用效果。**方法** 选择本院2020年1月~2021年12月诊治的102例晚期TNBC患者,按治疗方式不同将其分为47例对照组(PD-1/PD-L1抑制剂治疗)与55例研究组(PD-1/PD-L1抑制剂联合贝伐珠单抗治疗)。比较两组疗效、不良反应及预后情况。**结果** 研究组总体客观缓解率36.36%,比对照组17.02%高($P<0.05$)。两组不良反应总发生率对比无差异($P>0.05$)。研究组无进展生存期比对照组高($P<0.05$)；两组复发率对比无差异($P>0.05$)。**结论** PD-1/PD-L1抑制剂联合贝伐珠单抗在晚期三阴性乳腺癌中的疗效确切,可改善患者短期预后,且安全性可控,临床应用价值较高。

【关键词】 三阴性乳腺癌; PD-1/PD-L1抑制剂; 贝伐珠单抗; 预后

【中图分类号】 R730.7

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.1.030

Value of PD-1/PD-L1 Inhibitors Combined with Bevacizumab in Advanced Triple-negative Breast Cancer

YAN Xiao-qian, KE Yang, FENG Pei-bei, PENG Pai, YI Shan-yong*

Department of Oncology, Zhengzhou Central Hospital, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of programmed death receptor-1 (PD-1)/programmed death receptor-ligand 1 (PD-L1) inhibitors combined with bevacizumab in advanced triple-negative breast cancer (TNBC). **Methods** A total of 102 patients with advanced TNBC diagnosed and treated in our hospital from January 2020 to December 2021 were selected and divided into 47 control group (PD-1/PD-L1 inhibitor treatment) and 55 study group (PD-1/PD-L1 inhibitor combined with bevacizumab treatment) according to different treatment methods. The efficacy, adverse reactions and prognosis of the two groups were compared. **Results** The overall objective remission rate of the study group was 36.36%, higher than that of the control group 17.02% ($P<0.05$). There was no difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). The progression-free survival of the study group was higher than that of the control group ($P<0.05$). There was no difference in recurrence rate between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** PD-1/PD-L1 inhibitor combined with bevacizumab is effective and can improve the short-term prognosis of patients with advanced triple-negative breast cancer, with controllable safety and high clinical application value.

Keywords: Triple-negative Breast Cancer; PD-1/PD-L1 Inhibitors; Bevacizumab; Prognosis

三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)分化较差,侵袭性及转移性较强,复发率较高^[1]。TNBC发病机制目前尚未明确,晚期TNBC患者对靶向治疗等临床常用的治疗方式敏感性较差,致使其总体生存时间较短,预后欠佳^[2]。现阶段最新提出的免疫治疗在临床多种肿瘤治疗中逐渐应用,其中程序性死亡受体1(programmed death receptor 1, PD-1)/程序性死亡受体-配体1(Programmed cell death ligand 1, PD-L1)抑制剂作为常见的抗肿瘤药物,在肺癌、乳腺癌等多种晚期癌症中取得明显疗效^[3]。肿瘤细胞生长繁殖与血管生成密切相关,有研究指出抗血管生成药物可抑制肿瘤血管新生,加强机体免疫应答,增强疗效^[4]。基于此,本研究探究PD-1/PD-L1抑制剂联合贝伐珠单抗治疗晚期TNBC的疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2020年1月~2021年12月本院诊治的102例晚期TNBC患者。

纳入标准: 经病理检查确诊为晚期TNBC; 年龄超过18岁; 均进行2个周期及以上的PD-1/PD-L1抑制剂治疗; 预计生存时间超过3个月; 资料齐全。排除标准: 存在严重感染性疾病或免疫性疾病; 存在其他恶性肿瘤或严重脏器功能障碍; 聋哑者; 有确切的精神疾病。按治疗方式不同将其分为47例对照组与55例研究组。其中,对照组年龄41~75(53.51 ± 4.59)岁; 肿瘤位置: 19例

左侧, 24例右侧, 4例双侧; TNM分期: 26例III期, 21例IV期; PD-1/PD-L1抑制剂: 27例卡瑞利珠单抗, 20例阿替利珠单抗。研究组年龄42~75(54.17 ± 4.21)岁; 肿瘤位置: 19例左侧, 29例右侧, 7例双侧; TNM分期: 30例III期, 25例IV期; PD-1/PD-L1抑制剂: 32例卡瑞利珠单抗, 23例阿替利珠单抗。以上基础资料两组对比无差异($P>0.05$), 可匹配。

1.2 方法 全部患者均接受常规治疗, 在此基础上对照组给予PD-1/PD-L1抑制剂治疗: 卡瑞利珠单抗(苏州盛迪亚生物医药有限公司, 国药准字S20190027)3mg/kg, 每2周1次, 静脉推注; 阿替利珠单抗(Roche Registration GmbH, S20200004)静脉推注, 3mg/kg, 每2周1次。研究组在对照组基础上联合贝伐珠单抗(齐鲁制药有限公司, 国药准字S20190040)治疗: 静脉推注, 7.5mg/kg, 每3周1次。两组均治疗28 d。

1.3 观察指标 (1)疗效: 临床表征及靶病灶全部消失, 即为完全缓解; 临床表征消失, 病灶体积缩小幅度超过50%, 即为部分缓解; 临床表征缓解, 病灶体积缩小幅度25%~50%, 即为疾病稳定; 病灶体积增加幅度超过25%, 或出现新病灶, 即为疾病进展^[5]。总体客观缓解率=完全缓解率+部分缓解率。(2)不良反应。(3)预后: 患者出院后对其进行1年随访, 通过复查、电话等形式统计其无进展生存期及复发情况。

1.4 统计学处理 将结果录入软件SPSS 22.0处理。计数资料 χ^2 检验, 例(%)描述。计量资料t检验, ($\bar{x}\pm s$)表示。 $P<0.05$ 有差异。

【第一作者】闫晓倩, 女, 主治医师, 主要研究方向: 肿瘤学。E-mail: yxq15981859721@163.com

【通讯作者】易善永, 男, 主任医师, 主要研究方向: 肿瘤学。E-mail: yisy2001@163.com

2 结 果

2.1 两组疗效比较 研究组总体客观缓解率36.36%，比对照组17.02%高($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组不良反应比较 两组不良反应总发生率相比无差异($P>0.05$)。见表2。

2.3 两组预后比较 研究组无进展生存期比对照组高($P<0.05$)；两组复发率对比无差异($P>0.05$)。见表3。

表2 两组不良反应对比[例(%)]						
组别	肝功能异常	恶心呕吐	皮疹	白细胞减少	腹泻	合计
研究组(n=55)	1(1.82)	2(3.64)	1(1.82)	1(1.82)	2(3.64)	7(12.73)
对照组(n=47)	0(0.00)	3(6.38)	0(0.00)	1(2.13)	1(2.13)	5(10.64)
χ^2 值	0.107					
P值	0.744					

表1 两组疗效对比[例(%)]					
组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总体客观缓解率
研究组(n=55)	4(7.27)	16(29.09)	15(27.27)	20(36.36)	20(36.36)
对照组(n=47)	1(2.13)	7(14.89)	16(34.04)	23(48.94)	8(17.02)
χ^2 值	4.761				
P值	0.029				

表3 两组预后对比		
组别	无进展生存期(月)	复发率[例(%)]
研究组(n=55)	5.41±0.64	10(18.18)
对照组(n=47)	4.48±0.51	10(21.28)
t/ χ^2 值	8.019	0.154
P值	<0.001	0.695

3 讨 论

据统计，TNBC较其他乳腺癌亚型的危害性更大，5年内病死率高达40%^[6]。晚期TNBC临床治疗以放化疗为主，但常规放化疗疗效不理想，肿瘤极易复发。因此，十分有必要寻找一种有效治疗方案以提高患者疗效，延长其生存时间。

PD-1/PD-L1抑制剂属于临床常用的新型抗肿瘤药物^[7]。PD-1在多种免疫细胞中呈高表达，参加机体细胞免疫过程^[8]；PD-L1在一些TNBC肿瘤细胞中表达广泛，活化PD-1/PD-L1系统对多种细胞因子合成分泌具有明显抑制作用，可使细胞毒性T细胞凋亡速度加快，降低机体对肿瘤细胞的识别能力，使肿瘤免疫逃逸被激活，抗肿瘤免疫反应下降。卡瑞利珠单抗属于PD-1抑制剂，阿替利珠单抗属于PD-L1抑制剂，二者均在多种实体肿瘤治疗中逐渐应用，并获得一定成效^[9-10]。血管新生在TNBC等恶性肿瘤病情进展中具有重要作用，可影响肿瘤生长浸润及转移。抗血管生成药物作为肿瘤治疗的关键，主要利用抑制肿瘤血管新生以维持血管正常形态及肿瘤微环境平衡，增强拮抗肿瘤恶性进展的作用。贝伐珠单抗属于抗血管生成药物，主要利用拮抗血管内皮生长因子以阻断信号通路，明显抑制肿瘤恶性进展^[11]。郝凯峰等^[12]对90例晚期TNBC患者进行回顾性研究，发现PD-1免疫治疗联合抗血管生成双靶治疗可提高患者临床疗效。邱鲁鹏等^[13]指出，对晚期非小细胞肺癌患者进行PD-1/PD-L1抑制剂联合抗血管生成药物治疗具有良好疗效。本研究中，研究组总体客观缓解率比对照组高，与上述报道类似，表明相比PD-1/PD-L1抑制剂单纯治疗，PD-1/PD-L1抑制剂联合贝伐珠单抗治疗晚期TNBC疗效更突出。分析原因，PD-1/PD-L1抑制剂仅对PD-1、PD-L1高表达的TNBC肿瘤细胞清除效果较好，但其对肿瘤血管生成无明显抑制作用，单一使用抗肿瘤效果有限；而研究组联合抗血管生成药物贝伐珠单抗，可通过抑制血管生长因子表达以拮抗肿瘤生长，加强T细胞杀灭癌细胞效果。本研究发现在不良反应方面两组无差异，说明PD-1/PD-L1抑制剂联合贝伐珠单抗并不会增加患者不良反应，其安全性可控。此外，本研究发现研究组无进展生存期比对照组高，表明PD-1/PD-L1抑制剂联合贝伐珠单抗可延长晚期TNBC患者生存时间，改善预后。但两组复发率对比无差异，这可能与本研究随访时间较短有关。

综上所述，PD-1/PD-L1抑制剂联合贝伐珠单抗在晚期三阴性乳腺癌中的疗效确切，可改善患者短期预后，且安全性可控，临床应用价值较高。

参考文献

[1]李玉丹,隋愿,金红瑞,等.基于MRI影像组学三阴性乳腺癌保乳术后肿瘤复发的预测模型构建及其应用价值[J].中国CT和MRI杂志,2023,21(3):103-106.

[2]冯霞,肖建,刘志勇,等.表柔比星联合白蛋白紫杉醇治疗对晚期三阴性乳腺癌患者血清BRCA1及FOXA1水平的影响[J].临床和实验医学杂志,2022,21(5):508-512.

[3]陈薇,李思荣,温丽珊.PD-1、PD-L1在三阴性乳腺癌中的表达及临床意义[J].罕少疾病杂志,2023,30(08):49-50.

[4]Li Q,Wang Y,Jia W,et al.Low-Dose Anti-Angiogenic Therapy Sensitizes Breast Cancer to PD-1 Blockade[J].Clin Cancer Res,2020,26(7):1712-1724.

[5]Eisenhauer EA,Therasse P,Bogaerts J,et al.New response e-valuation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline(version1.1)[J].Eur J Cancer,2009,45(2):228-247.

[6]Yin L,Duan JJ,Bian XW,et al.Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress[J].Breast Cancer Res,2020,22(1):61.

[7]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.

[8]张茜,陈焕伟,吕学文,等.P53、PDL1在弥漫大B细胞淋巴瘤中的表达相关性及其对预后的影响[J].罕少疾病杂志,2023,30(7):103-105.

[9]唐琳,相明月,张建波,等.卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼及化疗二线或以上治疗HER-2阴性晚期胃癌的临床疗效及安全性[J].国际肿瘤学杂志,2022,49(5):276-281.

[10]杨梅,沈博.IMPASSION130研究:阿替利珠单抗联合白蛋白紫杉醇治疗晚期三阴性乳腺癌的疗效分析[J].循证医学,2021,21(2):71-75.

[11]Shepherd JH,Ballman K,Polley MC,et al.CALGB 40603 (Alliance):Long-Term Outcomes and Genomic Correlates of Response and Survival After Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Carboplatin and Bevacizumab in Triple-Negative Breast Cancer[J].J Clin Oncol,2022,40(12):1323-1334.

[12]郝凯峰,张明芳,仲广生.PD-1联合抗血管生成双靶治疗晚期三阴性乳腺癌的疗效及对细胞免疫功能,短期预后和不良反应的影响[J].实用癌症杂志,2022,37(10):1701-1705,1725.

[13]邱鲁鹏,赵晓,刘茗露,等.PD-1/PD-L1抑制剂联合抗血管生成药物治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J].临床肿瘤学杂志,2022,27(5):411-418.

(收稿日期: 2023-02-25)
(校对编辑: 姚丽娜)