



成治疗、PARP抑制剂及ADC的治疗策略在TNBC中呈现出良好的应用前景。目前, ICI联合化疗仍是主要的治疗模式, 同时ICI与抗HER2治疗、内分泌治疗、ADC及抗血管生成治疗的联合方案亦在积极探索中。然而, ICI治疗仍面临耐药机制复杂、疗效异质性及免疫相关不良事件管理等挑战。未来应进一步优化患者分层管理并探索更精准的联合治疗策略, 以使乳腺癌患者的生存长期获益。

[关键词] 乳腺癌; 免疫检查点抑制剂; PD-L1; 精准治疗

中图分类号: R737.9 文献标志码: A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2025.02.006

**Advances in immune checkpoint inhibitor therapy for breast cancer: research progress and future directions** ZENG Cheng, WANG Yuanyi, WANG Jiani, MA Fei (Department of Medical Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

Correspondence to: MA Fei E-mail: drmafei@126.com

[Abstract] Breast cancer is the most prevalent malignancy among women worldwide. In recent years, immune checkpoint inhibitors (ICIs) have emerged as a promising therapeutic strategy across different molecular subtypes of breast cancer, demonstrating significant clinical potential. This review systematically summarized the progress and clinical applications of ICIs in hormone receptor-positive (HR-positive), human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing (HER2-positive), and triple-negative breast cancer (TNBC). In HR-positive breast cancer, the KEYNOTE-756 and CheckMate 7FL trials demonstrated that ICIs combined with neoadjuvant chemotherapy significantly improved the pathological complete response (pCR) rate, with greater benefits observed in programmed cell death-ligand 1 (PD-L1)-positive patients. Furthermore, the PROMENADE study indicated that estrogen receptor (ER)-low HER2-negative breast cancer patients achieved a pCR rate closer to that of TNBC rather than HR-positive breast cancer following ICIs treatment. In metastatic HR-positive breast cancer, the SAKI-IO and DOLAF studies suggested that ICIs combined with antibody-drug conjugates (ADC) or poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors may provide clinical benefits for specific subgroups of patients. For HER2-positive breast cancer, the Keyriched-1 and Neo-PATH studies revealed that ICIs combined with anti-HER2 therapy might improve pCR rates in HR-negative/HER2-positive patients. However, the Impassion-050 and KATE2 trials failed to demonstrate widespread clinical benefits of ICIs in HER2-positive breast cancer. In TNBC, long-term follow-up data from the KEYNOTE-522 study showed that ICIs combined with neoadjuvant chemotherapy not only improved pCR rates but also conferred long-term survival benefits. Additionally, the Impassion-130, KEYNOTE-355, and TORCHLIGHT studies confirmed that ICIs combined with chemotherapy prolonged both progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in PD-L1-positive advanced TNBC patients. Meanwhile, treatment strategies combining ICIs with anti-angiogenic therapy, PARP inhibitors and ADCs have demonstrated promising efficacy in TNBC (SPARK and BEGONIA trial). Currently, ICIs combined with chemotherapy remains the primary treatment approach, while combination strategies involving ICIs with anti-HER2 therapy, endocrine therapy, ADCs, and anti-angiogenic therapy are actively being explored. However, challenges remain, including complex resistance mechanisms, heterogeneous treatment responses, and the management of immune-related adverse events. Future research should focus on refining patient stratification strategies and developing more precise combination therapies to improve long-term survival outcomes for breast cancer patients.

[Keywords] Breast cancer; Immune checkpoint inhibitor; PD-L1; Precision therapy

根据2024年癌症统计数据, 乳腺癌在全球女性中发病率高居首位, 新发病例达31.07万例, 死亡病例4.22万例, 位列第二<sup>[1]</sup>。乳腺癌根据雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 和人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 可分为激素受体 (hormone receptor, HR) 阳性型、HER2过表达型及三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC)<sup>[2-3]</sup>。尽管乳腺癌的常规治疗手段 (如手术、化疗、放疗及内分泌治疗) 显著提高了患者的生存率, 但约1/3的患者仍面临耐药和转移风险, 且治疗

相关不良反应 (treatment-related adverse event, TRAE) 较多<sup>[4]</sup>。近年来, 免疫治疗作为一种新兴的治疗策略, 在乳腺癌领域逐渐展现潜力, 尤其是以程序性死亡受体1 (programmed death-1, PD-1) 及其配体 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 为靶点的免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 备受关注。ICI通过重启机体抗肿瘤免疫功能, 展现出独特的治疗优势<sup>[5]</sup>。目前, 乳腺癌免疫治疗的研究已涵盖不同的分子分型, 特别是在HR阳性型乳腺癌和TNBC中取得了重要的突破。本文综述ICI在乳腺癌不同分子分型中的临床试验研究进展, 旨在为

优化乳腺癌个体化治疗策略提供科学依据与实践指导。

## 1 HR阳性型乳腺癌

HR阳性型乳腺癌是最为常见的乳腺癌亚型，占所有乳腺癌的70%~75%<sup>[2]</sup>。尽管HR阳性型乳腺癌对内分泌治疗高度敏感，部分患者仍面临疾病复发或治疗效果有限等问题。近年来，ICI在乳腺癌中的研究不断深入，为HR阳性型乳腺癌患者提供了新的治疗选择。

### 1.1 早期治疗

KEYNOTE-756是一项全球多中心Ⅲ期临床试验<sup>[6]</sup>，旨在评估帕博利珠单抗联合新辅助化疗（neoadjuvant chemotherapy, NACT）、辅助内分泌治疗在高危早期ER阳性/HER2阴性乳腺癌患者中的疗效。该研究共纳入1 278例未经治疗的高危3级ER阳性/HER2阴性乳腺癌患者。入组标准包括肿瘤分期为T1c~2期（ $\geq 2$  cm）且cN1~2期，或T3~4且cN0~2期。意向治疗（intention to treat, ITT）人群分析显示，相较于安慰剂组（ $n=643$ ），帕博利珠单抗组（ $n=635$ ）在病理学完全缓解（pathologic complete response, pCR）率方面显著提高[24.3%，95%置信区间（confidence interval, CI）：21.0%~27.8% vs 15.6%，95% CI：12.8%~18.6%， $P=0.000 05$ ]。根据PD-L1综合阳性评分（combined positive score, CPS）分层分析，在CPS $< 1$ （ $n=307$ ）、CPS $> 1$ （ $n=971$ ）、CPS $> 10$ （ $n=512$ ）及CPS $> 20$ （ $n=254$ ）的患者中，与安慰剂组相比，帕博利珠单抗组的pCR率分别提高4.5%（95% CI：-0.4%~10.1%）、9.8%（95% CI：4.4%~15.2%）、13.2%（95% CI：4.9%~21.4%）和17.4%（95% CI：5.1%~29.1%），表明PD-L1高表达患者可能从免疫治疗中获益更大。此外，与安慰剂组相比，帕博利珠单抗组的患者在残余肿瘤负荷（residual cancer burden, RCB）1或0级的比例更高（35.0% vs 23.6%），进一步支持其在肿瘤负荷减低方面的潜在优势。在安全性方面，在帕博利珠单抗组未发现新的安全风险。然而，对于ER阳性/HER2阴性乳腺癌患者而言，pCR率的提高是否能够转化为患者的长期生存获益仍需进一步明确。

CheckMate 7FL是一项随机、双盲、多中心的Ⅲ期临床试验，旨在评估纳武利尤单抗联合化疗、辅助内分泌治疗在高危ER阳性/HER2阴性乳腺癌患者中的疗效。该研究共纳入510例新诊断的高危3级或2级（ER 1%~10%）ER阳性/HER2

阴性乳腺癌患者。入组标准包括肿瘤大小2~5 cm且伴有淋巴结转移（cN1~cN2期），或T3~T4期且淋巴结状态为cN0~cN2期。该研究结果显示，纳武利尤单抗组的pCR率（24.5%）高于安慰剂组（13.8%， $P=0.002 1$ ）。亚组分析发现，PD-L1阳性（SP142免疫细胞 $\geq 1\%$ ）患者的pCR率更高（44.3% vs 20.2%）<sup>[7]</sup>。这些结果提示，PD-L1阳性、ER阳性/HER2阴性乳腺癌患者可能从免疫治疗中获益更多，后续研究应进一步观察无事件生存期（event-free survival, EFS）及长期疗效。

横向比较发现，KEYNOTE-756和CheckMate 7FL研究<sup>[6-7]</sup>均证实了ICI在ER阳性/HER2阴性乳腺癌中新辅助治疗的潜力。然而，两项研究在患者筛选标准上存在一定差异。CheckMate 7FL纳入了更多淋巴结阳性（cN1~cN2期）的患者，而KEYNOTE-756更关注T1c~2期（ $\geq 2$  cm）的肿瘤。在肿瘤分级方面，CheckMate 7FL研究纳入了2级（ER 1%~ $\leq 10\%$ ）和3级的肿瘤患者，而KEYNOTE-756研究仅纳入了3级的肿瘤患者。此外，在多灶性肿瘤的纳入标准上，CheckMate 7FL研究允许入组多灶性肿瘤患者，而KEYNOTE-756研究则排除了此类患者，提示两项研究在入组人群的风险评估标准上存在一定的差异。值得注意的是，两项研究在不同人群中表现存在一定差异。在KEYNOTE-756研究的中国亚组分析中，帕博利珠单抗组（11/88，12.5%）与安慰剂组（9/91，9.9%）的pCR率差异无统计学意义。在CheckMate 7FL研究中，亚洲人群纳武利尤单抗组（8.3%）与安慰剂组（5.6%）的pCR率差异亦无统计学意义。这提示在ER阳性/HER2阴性的中国乳腺癌患者中，ICI的新辅助治疗获益仍需进一步探索，可能与中国人群样本量少、肿瘤生物学特征、免疫微环境、ICI的敏感性等因素相关。此外，两项研究均采用了蒽环类药物化疗联合ICI，结果显示，3周方案的蒽环类药物化疗优于2周方案，为后续临床研究设计提供了参考。

在ER低表达[ER和（或）PR表达率为1%~10%]乳腺癌方面，PROMENADE研究<sup>[8]</sup>值得关注。该研究是一项在法国12个综合癌症中心开展的回顾性真实世界研究，纳入了所有自KEYNOTE-522方案可用以来至2023年4月接受该方案治疗的114例患者。结果显示，ER低表达HER2阴性乳腺癌患者在接受KEYNOTE-522方案治疗后的pCR率为75%，更接近KEYNOTE-522

研究中TNBC患者64.8%的pCR率,而非KEYNOTE-756研究中ER阳性乳腺癌患者24.3%的pCR率<sup>[9-10]</sup>。该研究建议将ER低表达的HER2阴性乳腺癌患者视为TNBC管理,以最大程度地使患者治疗获益。这一发现为ER低表达乳腺癌的治疗策略提供了新思路。

Neo-CheckRay研究<sup>[11]</sup>是一项II期临床试验,旨在探索NACT联合立体定向放疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)和免疫治疗在Luminal B型乳腺癌中的疗效。研究设计包括3组:第1组采用NACT+SBRT;第2组采用NACT+SBRT+度伐利尤单抗;第3组采用NACT+SBRT+度伐利尤单抗+CD73抑制剂(oleclumab)。研究结果显示,在ITT人群中,第1组、2组和3组的RCB 0/1率分别为37.8%、51.1%和51.1%,其中第3组与第1组的RCB 0/1率差值为13.3% ( $P=0.203$ );第1组、2组和3组的pCR率分别为17.8%、33.3%和35.6%,其中第2组与第1组pCR率差值为15.6% ( $P=0.091$ );第3组与第1组pCR率差值为17.8% ( $P=0.056$ )。尽管差异无统计学意义,但PD-L1免疫细胞(immune cell, IC) <1%人群中,联合免疫治疗组(第2组和第3组)的pCR率相对于单纯化疗组提高更多(第2组 vs 第1组: +30.8%;第3组 vs 第1组: +29.5%)。该新型治疗组合安全可行<sup>[11]</sup>。这一结果表明,免疫治疗联合放疗在乳腺癌治疗中具有协同作用,尤其对于PD-L1阴性“冷肿瘤”患者而言,或可提供更为有效的治疗选择。然而,该策略的长期生存获益尚需进一步验证。未来研究应重点评估其对患者长期生存的影响,并通过深入探索生物标志物,优化患者分层管理,为精准治疗提供依据。

## 1.2 晚期治疗

SACI-IO研究<sup>[13]</sup>是一项评估戈沙妥珠单抗(sacituzumab govitecan, SG)单药及其联合帕博利珠单抗在HR阳性/HER2阴性转移性乳腺癌患者中疗效和安全性的临床研究。截至2024年1月,共入组110例患者,其中104例接受治疗。该研究结果显示,SG联合帕博利珠单抗组和SG单药治疗组的中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)分别为8.4和6.2个月[风险比(hazard ratio)为0.76, 95% CI: 0.47~1.23,  $P=0.26$ ],中位总生存期(overall survival, OS)分别为16.9和17.1个月(风险比为0.65, 95% CI: 0.30~1.41,  $P=0.28$ ),客观缓解率(objective response rate, ORR)分别为21.2%和

17.3%。亚组分析发现,在PD-L1阳性患者中,SG联合帕博利珠单抗组在PFS和OS上的数值均优于SG单药治疗组,但差异无统计学意义。在安全性方面,SG联合帕博利珠单抗的安全性与SG单药治疗相符,未发现新的安全问题。该结果支持在PD-L1阳性的HR阳性/HER2阴性转移性乳腺癌患者中进一步探索该方案的疗效。

DOLAF研究<sup>[13]</sup>是一项II期临床试验,旨在评估奥拉帕利、度伐利尤单抗和氟维司群联合治疗在ER阳性/HER2阴性转移性乳腺癌患者中的疗效和安全性。研究共纳入172例乳腺癌患者,其中39%的患者携带胚系BRCA1/2突变,其他常见同源重组修复(homologous recombination repair, HRR)基因突变包括ATM/ATR(16%)、FANCA(12%)、PALB2(9%)和CHEK2(6%)。该研究结果显示,患者的总体中位随访时间约25个月(95% CI: 19.3~28.0个月),24周PFS率为66%(95% CI: 58.2%~73.6%),中位PFS为9个月(95% CI: 7.5~12.7个月),中位OS为30个月(95% CI: 26.6个月~未达标),ORR为41%(95% CI: 33.5%~49.3%)。在安全性方面,最常见的TRAE为恶心(64%)和乏力(53%),整个研究期间未出现毒性警告。该研究表明,对于伴有潜在对多腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly(ADP-ribose) polymerase, PARP]抑制剂敏感的分子特征的内分泌耐药型的ER阳性/HER2阴性转移性乳腺癌患者,该联合治疗方案表现出较好的疗效和可接受的毒性特征。未来需进一步优化患者的分层策略,以明确联合治疗方案的长期疗效和安全性。

## 2 HER2过表达型乳腺癌

HER2过表达型乳腺癌是一种侵袭性乳腺癌亚型,占有乳腺癌的20%~25%<sup>[2]</sup>。针对HER2的靶向治疗是该亚型乳腺癌患者的重要治疗方式。临床上HER2阳性乳腺癌患者在经过含曲妥珠单抗的术前治疗后,肿瘤浸润巨噬细胞PD-L1和IDO表达明显升高,并与曲妥珠单抗的治疗耐受显著相关<sup>[14]</sup>。因此,抗HER2靶向治疗药物联合ICI有可能会成为HER2阳性乳腺癌治疗的新策略。尽管目前美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)尚未批准任何ICI用于该领域,但目前有多项临床研究正在进行中。

### 2.1 早期治疗

Keyriched-1研究<sup>[15]</sup>旨在评估帕博利珠单抗联合曲妥珠单抗和帕妥珠单抗治疗HER2阳性早

期乳腺癌患者的pCR率。该研究结果显示，三联方案的pCR率为46%（95% CI：31%~62%），其中HR阴性/HER2阳性患者的pCR率为58.5%，高于HR阳性/HER2阳性患者的38.5%。该研究首次探索了无化疗的新辅助治疗策略，为HER2阳性早期乳腺癌的治疗提供了新的方向。

在2024年美国癌症研究协会（American Association for Cancer Research, AACR）年会上公布的一项Ⅱ期临床试验评估了度伐利尤单抗联合曲妥珠单抗和帕妥珠单抗治疗在HER2阳性早期乳腺癌患者中的疗效<sup>[16]</sup>。该研究纳入了37例可评估的患者，结果显示，病理学应答率（pathological response rate, PRR）为67.6%，pCR率为48.6%。对于6例无应答患者，在接受标准化疗后，3例实现pCR，总PRR升至75.7%，pCR率增至56.8%。这表明免疫治疗联合双靶向治疗具有良好的效果和潜力，但仍需扩大样本量进一步验证。

Neo-PATH研究<sup>[17]</sup>由韩国癌症研究协作组（Korean Cancer Study Group, KCSG）牵头，探讨阿替利珠单抗联合多西他赛、曲妥珠单抗及帕妥珠单抗的新辅助治疗在HER2阳性Ⅱ/Ⅲ期乳腺癌中的疗效。该研究结果显示，整体患者的pCR率为61%（95% CI：50%~71%）。其中HR阴性/HER2阳性患者的pCR率为77%，高于HR阳性/HER2阳性患者的44%。此外，PD-L1阳性患者的pCR率高达100%，远高于PD-L1阴性患者的53%。安全性也在可控范围之内。这表明在抗HER2靶向治疗联合化疗的基础上增加免疫治疗可获得良好的效果，尤其在PD-L1阳性患者中展现了优势，有机会成为不含铂类药物联合双靶新辅助治疗的新选择。

Impassion-050研究<sup>[18]</sup>是一项双盲、随机、安慰剂对照Ⅲ期临床试验，旨在评估新辅助阿替利珠单抗或安慰剂联合帕妥珠单抗+曲妥珠单抗+化疗治疗高危HER2阳性早期乳腺癌的疗效和安全性。该研究结果显示，ITT人群中，阿替利珠单抗组与安慰剂组的pCR率分别为62.4%和62.7%（ $P=0.955$ ）；在PD-L1阳性人群中，两组pCR率分别为64.2%和72.5%（ $P=0.185$ ）。此外，阿替利珠单抗组的不良事件发生率较安慰剂组更高。Impassion-050研究的失利，意味着曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗及化疗仍然是HER2阳性乳腺癌的标准治疗方案，长期随访或有助于了解阿替利珠单抗的长期影响。

## 2.2 晚期治疗

PANACEA研究<sup>[19]</sup>是一项单臂、多中心的Ⅰb-2期临床试验，旨在评估帕博利珠单抗联合曲妥珠单抗在HER2阳性转移性乳腺癌患者中的疗效。该研究结果显示，在40例PD-L1阳性患者中，有6例（15%，90% CI：7%~29%）获得客观缓解，10例获得疾病控制（25%，90% CI：14%~39%）；而在12例PD-L1阴性患者中未观察到客观缓解。安全性方面，治疗总体耐受性良好，最常见的不良反应为疲劳。尽管样本量较小，该研究提示PD-L1阳性患者可能从联合治疗中获益，为后续临床试验提供了参考。

KATE2研究<sup>[20]</sup>是一项随机、双盲、安慰剂对照的多中心Ⅱ期临床试验，旨在评估既往接受过曲妥珠单抗和紫杉类药物治疗的HER2阳性晚期乳腺癌患者接受恩美曲妥珠单抗（trastuzumab emtansine, T-DM1）联合阿替利珠单抗的疗效和安全性。该研究结果显示，阿替利珠单抗组的中位PFS为8.2个月（95% CI：5.8~10.7个月），安慰剂组为6.8个月（95% CI：4.0~11.1个月）（风险比为0.82，95% CI：0.55~1.23， $P=0.33$ ）。采用T-DM1联合阿替利珠单抗并未改善目标人群的PFS，且不良反应发生率更高。虽然KATE2研究中的总体人群的PFS未见显著改善，但在PD-L1阳性患者中显示出潜在益处。KATE3研究<sup>[21]</sup>正在进行中，旨在进一步评估T-DM1联合阿替利珠单抗在PD-L1阳性、HER2阳性乳腺癌患者中的疗效。

## 3 TNBC

TNBC是一种高侵袭性的乳腺癌亚型，占全部乳腺癌的10%~20%<sup>[2]</sup>，因缺乏内分泌治疗和靶向治疗的靶点，长期以来化疗一直是其标准治疗手段。然而，随着ICI的引入，TNBC的治疗格局发生了显著变化。

### 3.1 早期治疗

2024年美国临床肿瘤学会（American Society of Clinical Oncology, ASCO）年会报道了A-BRAVE研究<sup>[22]</sup>的Ⅲ期临床试验结果。该研究评估了阿维鲁单抗在NACT后有残留疾病或初次手术并接受辅助化疗的高风险早期TNBC患者中的疗效。该研究结果显示，虽然1年辅助阿维鲁单抗治疗未显著改善高危TNBC患者的无病生存情况（68.3% vs 63.4%，风险比为0.82，95% CI：0.61~1.11， $P=0.193$ ），但在次要终点中，阿维鲁单抗组的OS率显示出显著改善（85.2%

vs 78.2%, 风险比为0.66, 95% CI: 0.44~0.98,  $P=0.041$ )。

针对ICI联合治疗的潜力, Nederlof等<sup>[23]</sup>开展了BELLINI研究, 评估ICI联合治疗在早期TNBC患者中的疗效。研究发现, 纳武利尤单抗联合伊匹木单抗在短期治疗后能够诱导TNBC患者的免疫激活, 且高水平的肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)与治疗反应相关。在针对TIL $\geq 50\%$ 的患者队列中, 6周的纳武利尤单抗+伊匹木单抗治疗后, 有33%(5/15)的患者实现pCR, 53%(8/15)患者达到主要病理学缓解(main pathological remission, MPR)。此外, 纳武利尤单抗+relatlimab治疗8周后, 47%(7/15)的患者实现pCR, 73%(11/15)患者达到MPR, 且不良反应发生率低于纳武利尤单抗+伊匹木单抗组。该研究结果表明, 豁免化疗的新辅助免疫治疗在早期TNBC中展现出潜在疗效, 但TIL是否可作为疗效预测生物标志物仍需进一步研究。

2024年圣安东尼奥乳腺癌大会(San Antonio Breast Cancer Symposium, SABCS)报道了NSABP B-59/GBG-96-GeparDouze研究<sup>[24]</sup>的结果。该III期临床试验评估了NACT联合阿替利珠单抗后再行阿替利珠单抗辅助治疗的疗效。该研究结果显示, 相较于对照组, 阿替利珠单抗组未显著改善早期TNBC患者的EFS, 4年EFS率为85.2% vs 81.9%(风险比为0.8, 95% CI: 0.62~1.03,  $P=0.08$ )。此外, 相较于对照组, pCR率在阿替利珠单抗组有所提高(63% vs 57%,  $P=0.0091$ ), 安全性分析显示两组不良事件发生率相似, 但阿替利珠单抗组的治疗停止率更高(21.2% vs 10.6%)。

KEYNOTE-522研究<sup>[10, 25-26]</sup>结果显示, 在NACT基础上联合帕博利珠单抗, 显著提高了早期TNBC患者的pCR率和EFS。2024年欧洲内科肿瘤学会(European Society of Medical Oncology, ESMO)年会上, 该团队进一步报道了中位随访达75.1个月的数据, 帕博利珠单抗组的5年OS率显著高于安慰剂组(86.6% vs 81.7%, 风险比为0.66,  $P=0.002$ ), 5年EFS率也优于安慰剂组(81.2% vs 72.2%)。在中位随访时间超过6年后, 该方案与先前报道的安全性数据保持一致, 并未出现新的安全风险<sup>[27]</sup>。长期随访数据进一步证明, 在NACT基础上联合帕博利珠单抗, 不仅能够显著提高TNBC患者的pCR, 还可转化为显著的生存获益, 为TNBC患者的治疗提供了强

有力的临床依据。在2024年的SABCS会议上, 基于KEYNOTE-522研究的探索性分析表明, T细胞炎症18基因表达谱(T-cell inflamed gene expression profile, TcellinfGEP)可作为预测pCR和EFS的有效指标, PTEN缺失及BRCA/HRD状态与pCR呈正相关关系<sup>[28]</sup>。

CamRelief研究<sup>[29]</sup>是一项全国多中心、随机双盲、III期临床试验, 旨在评估卡瑞利珠单抗对比安慰剂联合化疗新辅助治疗高复发风险的早期或局部晚期TNBC的疗效与安全性。该研究共入组患者441例, 35.8%的患者在基线时有III期疾病, 70.5%表现为淋巴结受累, 其中N3期患者占9.1%。患者按照1:1比例随机分为卡瑞利珠单抗联合化疗组( $n=222$ )和安慰剂联合化疗组( $n=219$ )。所有患者均接受相同的新辅助化疗方案, 即前16周每28d的第1、8和15天给予白蛋白结合型紫杉醇+卡铂, 随后8周每2周给予表柔比星+环磷酰胺。研究结果显示, 在中位随访14.4个月时, 卡瑞利珠单抗联合化疗组的pCR率为56.8%(95% CI: 50.0%~63.4%), 显著高于安慰剂联合化疗组的44.7%(95% CI: 38.0%~51.6%), 卡瑞利珠单抗联合化疗组的pCR率提高了12.2%(95% CI: 3.3%~21.2%,  $P=0.0038$ )。该研究入组100%的中国患者, 且纳入了更多的高危的TNBC患者, 包括淋巴结广泛受累(N3期)的患者。在安全性方面, 卡瑞利珠单抗联合化疗组的3级及以上相关不良事件发生率略高于安慰剂组(89.2% vs 83.1%), 但整体安全性可控。该方案为高危早期TNBC患者提供了一种疗效与安全性兼顾的治疗选择, 进一步拓展了中国TNBC患者的临床治疗策略, 但仍需后续随访以确认其长期生存优势。值得注意的是, CamRelief研究pCR率在数值上虽然低于KEYNOTE-522研究(56.8% vs 64.8%), 但两项临床试验中组间的pCR绝对差异相似(13.6% vs 12.2%)。此外, CamRelief研究纳入的淋巴结阳性或III期患者的比例更高, 并且还入组了淋巴结广泛受累(N3期)的患者, 这可能是CamRelief研究pCR值低于KEYNOTE-522研究的原因。

抗体药物偶联物(antibody drug conjugates, ADC)融合了单克隆抗体的靶向性和细胞毒性药物的强大杀伤力, 被誉为“魔法子弹”。德达博妥单抗(datopotamab deruxtecan, Dato-DXd)是靶向人源化抗滋养层细胞表面抗原2(trophoblast cell-surface antigen 2, Trop2)的ADC<sup>[30]</sup>。在I-SPY2.2研究<sup>[31]</sup>中, Dato-DXd联合度伐利尤单

抗治疗HR阴性HER2阴性乳腺癌，pCR率达62%（39/63）。正在进行的TROPION-Breast03 III期临床试验<sup>[32]</sup>进一步评估了Dato-DXd单药或联合度伐利尤单抗在手术后仍有残留浸润性癌细胞的TNBC患者中的疗效。

### 3.2 晚期治疗

Impassion-130研究<sup>[33-34]</sup>评估了阿替利珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇在未经治疗的晚期TNBC患者中的疗效。研究结果显示，在ITT人群中，相较于安慰剂联合白蛋白结合型紫杉醇组，阿替利珠单抗联合白蛋白结合型紫杉醇延长了患者的PFS（7.2个月 vs 5.5个月，风险比为0.80，95% CI：0.69~0.92， $P=0.002$ ）和OS（25个月 vs 15.5个月，风险比为0.62，95% CI：0.45~0.86）。同样，KEYNOTE-355研究<sup>[35]</sup>的结果表明，帕博利珠单抗联合化疗作为一线治疗方案，提高了PD-L1阳性晚期TNBC患者的PFS（9.7个月 vs 5.6个月，风险比为0.65，95% CI：0.49~0.86， $P=0.001$ ）。

TORCHLIGHT研究<sup>[36]</sup>显示，特瑞普利单抗联合白蛋白结合型紫杉醇相比安慰剂联合化疗，显著延长了PD-L1阳性晚期TNBC患者的中位PFS（8.4个月 vs 5.6个月，风险比为0.65，95% CI：0.47~0.91， $P=0.010$ ），且安全性良好，免疫相关不良事件可控。此外，一项特瑞普利单抗联合节拍化疗的研究<sup>[37]</sup>发现，VEX方案（长春瑞滨+环磷酰胺+卡培他滨口服联合特瑞普利单抗）在晚期TNBC亚组中表现出良好的疗效，中位PFS达9.8个月，疾病控制率（disease control rate，DCR）达74.1%。

然而，Impassion-131和Impassion-132研究未能取得阳性结果。Impassion-131评估了紫杉醇联合或不联合阿替利珠单抗在不可切除的局部晚期/转移性TNBC中的疗效<sup>[38]</sup>，而Impassion-132则关注早期复发TNBC患者<sup>[39]</sup>。这些结果提示，在TNBC中化疗联合免疫治疗的机制及患者分层标准仍需进一步探索。

PARP抑制剂与ICI的联合疗法在晚期TNBC中显示出潜力。MEDIOLA研究<sup>[40]</sup>评估了奥拉帕利与度伐利尤单抗联合治疗携带胚系BRCA基因突变的转移性乳腺癌。结果显示，联合治疗组的缓解持续时间（duration of overall response，DOR）较单药组延长。TOPACIO/KEYNOTE-162研究<sup>[41]</sup>发现，尼拉帕利联合帕博利珠单抗在难治性TNBC中表现出良好的安全性和有效性。

既往研究<sup>[42]</sup>证实，抗血管生成治疗能够通

过逆转肿瘤血管的异常状态，促进免疫效应细胞向肿瘤组织渗透，并上调PD-1/PD-L1检查点蛋白的表达水平，从而增强ICI的抗肿瘤效果。一项II期临床试验结果显示，卡瑞利珠单抗联合阿帕替尼在晚期TNBC患者中，联合给药组的ORR达到43.3%，高于单一疗法的既往报道<sup>[43]</sup>。SPARK研究<sup>[44]</sup>是一项多队列、II期临床试验，旨在评估替雷利珠单抗和sitravatinib联合或不联合化疗方案的疗效和安全性。截至2023年4月，研究结果显示队列A（sitravatinib 70 mg+替雷利珠单抗）和队列B（sitravatinib 100 mg+替雷利珠单抗）的中位PFS分别为8.2个月（95% CI：2.8~12.4个月）和5.4个月（95% CI：4.2~10.9个月）。值得注意的是，队列C（sitravatinib 70 mg+替雷利珠单抗+白蛋白结合型紫杉醇）的疗效出色，其ORR达到75.7%（95% CI：58.8%~88.2%），DCR为97.3%（95% CI：85.8%~99.9%），中位PFS为10.3个月（95% CI：7.9~14.0个月），1年OS率为90.5%（95% CI：73.3%~96.9%）。安全性方面，36例（97.3%）患者发生TRAE，其中15例（40.5%）发生3级TRAE。11例（29.7%）患者发生急性呼吸道感染，没有发现新的安全问题。该研究结果证实了sitravatinib联合替雷利珠单抗及白蛋白结合型紫杉醇三联疗法在未经治疗的局部复发或转移性TNBC患者一线治疗中的有效性和安全性。该结果提示，在化疗联合ICI的基础上引入抗血管生成药物治疗可能是改善晚期TNBC患者预后的一项重要措施。

ADC与ICI的联合策略也取得了突破性进展。SG作为首个上市的Trop2靶向ADC，在晚期TNBC患者中表现出良好的疗效，2020年已被纳入《中国晚期乳腺癌规范诊疗指南（2020版）》<sup>[45]</sup>。目前，ASCENT-04研究正在评估SG联合帕博利珠单抗作为晚期TNBC一线方案的疗效和安全性<sup>[46]</sup>。此外，BEGONIA研究<sup>[47]</sup>显示，Dato-DXd联合度伐利尤单抗在不可切除的局部晚期或转移性TNBC中具有持久的抗肿瘤活性（ORR：79%，95% CI：67%~88%；中位DOR为15.5个月，95% CI：9.9个月~未达到；中位PFS为13.8个月，95% CI：11个月~未达到），且疗效不受PD-L1表达水平影响。TROPION-Breast05研究<sup>[48]</sup>正在评估Dato-DXd联合或不联合度伐利尤单抗与研究者选择化疗联合帕博利珠单抗在PD-L1阳性的局部复发不可手术或转移性晚期TNBC患者中的疗效。

#### 4 总结与展望

近年来, 乳腺癌免疫治疗的临床实践和转化研究取得了诸多里程碑式的进展, 为精准治疗和改善患者预后带来了新的希望。在不同分子分型的乳腺癌治疗中, ICI展现出显著的治疗潜力和广阔的应用前景。目前, ICI联合传统治疗仍是乳腺癌免疫治疗的主要策略。大量临床试验数据表明, ICI与化疗、放疗、内分泌治疗及靶向治疗的联合应用可产生协同抗肿瘤作用, 改善患者的临床结局。此外, ADC与ICI的联合治疗也表现出良好的临床疗效。在此基础上, 生物标志物的深入研究为筛选获益人群及优化治疗方案提供了重要依据。例如, PD-L1表达水平、TIL丰度、TcellinfGEP等均可用于预测免疫治疗的反应, 并指导临床决策。然而, 乳腺癌ICI治疗仍面临诸多挑战, 包括耐药机制的复杂性、治疗效果的异质性以及免疫相关不良反应的管理等。展望未来, 乳腺癌免疫治疗的进一步发展需要解决多个关键问题, 研究重点应围绕免疫治疗的最佳应用时机、精准人群筛选、联合治疗策略、免疫微环境动态演变、耐药机制解析及伴随诊断技术优化, 以推动免疫治疗的精准化应用, 提高患者的长期生存率。首先, 优化免疫治疗的最佳应用时机仍是亟待解决的关键问题。目前, ICI已应用于乳腺癌的新辅助治疗、辅助治疗及晚期治疗阶段, 但最佳介入时机尚不明确。未来研究可探索不同治疗阶段的免疫治疗效果, 优化治疗起始时间、持续时间及个体化随访策略, 最大化治疗获益。其次, 精准筛选免疫治疗的最佳获益人群是实现个体化治疗的核心。ICI并非适用于所有的乳腺癌患者, 未来研究可结合免疫检查点 (PD-L1、LAG-3、TIM-3) 的表达、肿瘤突变负荷、TcellinfGEP、TIL等多组学标志物, 从而精准预测疗效。此外, 循环生物标志物 (cfDNA、外泌体miRNA、肿瘤代谢谱) 也有望成为动态监测免疫治疗效果的新工具, 提高个体化免疫治疗的精准度。第三, 优化联合治疗策略, 提高ICI的疗效仍是重要的研究方向。当前, ICI已尝试与化疗、放疗、抗血管生成治疗、PARP抑制剂、ADC等联合应用, 以提升抗肿瘤效果。未来应探索最佳免疫联合用药方案, 优化联合治疗策略, 提高患者的临床获益率。第四, 深入解析免疫微环境的时空动态变化, 以便精准地优化免疫治疗方案。乳腺癌的免疫微环境具有高度异质性, 不同分子分型、不同治疗阶段的免疫浸润情况存在显著差异。未来可结合多重

免疫荧光染色、空间转录组学、单细胞测序等前沿技术, 揭示TIL、CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞、M2型肿瘤相关巨噬细胞等关键免疫细胞在治疗过程中的动态变化, 从而优化免疫治疗策略。第五, 解析耐药机制, 寻找突破口。ICI的原发性耐药和获得性耐药仍是主要挑战, 未来研究可聚焦免疫逃逸相关信号转导通路、代谢重编程、T细胞耗竭及免疫抑制微环境, 并探索克服耐药的新策略, 如代谢调控、表观遗传修饰及新型免疫调节剂。最后, 推动伴随诊断技术的创新与应用是精准筛选获益人群的关键环节。未来研究可结合液体活检、影像组学、人工智能驱动的多组学数据分析, 构建个体化免疫治疗决策模型, 提高临床决策的精准度, 助力精准医疗的进一步发展。综上所述, 乳腺癌免疫治疗的深入发展将推动乳腺癌诊疗模式的变革。随着生物标志物研究的进展、新型联合治疗方案的优化、免疫微环境动态解析及耐药机制的破解, 乳腺癌免疫治疗将迈向更加精准、个体化的新时代, 为患者带来更加持久的生存获益。

#### 第一作者:

曾成 (ORCID: 0000-0002-9392-8259), 博士研究生。

#### 通信作者:

马飞 (ORCID: 0000-0001-9432-1902), 主任医师, 博士研究生导师, E-mail: drmafei@126.com。

#### 作者贡献声明:

曾成、王沅怡进行论文初稿撰写, 文献检索和总结, 王佳妮负责论文修订; 马飞对论文进行主题指导及审阅。

#### [参 考 文 献]

- [1] SIEGEL R L, GIAQUINTO A N, JEMAL A. Cancer statistics, 2024 [J]. CA A Cancer J Clin, 2024, 74(1): 12-49.
- [2] HARBECK N, GNANT M. Breast cancer [J]. Lancet, 2017, 389(10074): 1134-1150.
- [3] 张 琪, 修秉虬, 吴 灵. 2023年中国乳腺癌重要临床研究成果及最新进展 [J]. 中国癌症杂志, 2024, 34(2): 135-142.  
ZHANG Q, XIU B Q, WU J. Progress of important clinical research of breast cancer in China in 2023 [J]. Chin Oncol, 2024, 34(2): 135-142.
- [4] HARBECK N, PENAULT-LLORCA F, CORTES J, et al. Breast cancer [J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 66.
- [5] DALL'OLIO F G, MARABELLE A, CAMELLA C, et al. Tumour burden and efficacy of immune-checkpoint inhibitors [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022, 19(2): 75-90.
- [6] CARDOSO F, O'SHAUGHNESSY J, LIU Z Z, et al. Pembrolizumab and chemotherapy in high-risk, early-stage, ER<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup> breast cancer: a randomized phase 3 trial [J]. Nat

- Med, 2025 [Online ahead of print].
- [ 7 ] LOI S, SALGADO R, CURIGLIANO G, et al. Neoadjuvant nivolumab and chemotherapy in early estrogen receptor-positive breast cancer: a randomized phase 3 trial [ J ] . Nat Med, 2025 [Online ahead of print].
- [ 8 ] CHERIFI F, CABEL L, BOUSRIH C, et al. PROMENADE: Pembrolizumab for early triple negative ER-low breast cancer, real world French cohort [ J ] . Ann Oncol, 2024, 35: S312-S313.
- [ 9 ] CARDOSO F, MCARTHUR H L, SCHMID P, et al. LBA21 KEYNOTE-756: Phase III study of neoadjuvant pembrolizumab (pembro) or placebo (pbo) + chemotherapy (chemo), followed by adjuvant pembro or pbo + endocrine therapy (ET) for early-stage high-risk ER+/HER2- breast cancer [ J ] . Ann Oncol, 2023, 34: S1260-S1261.
- [ 10 ] SCHMID P, CORTES J, PUSZTAI L, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer [ J ] . N Engl J Med, 2020, 382(9): 810-821.
- [ 11 ] DE CALUWE A, DESMOULINS I, CAO K, et al. Primary endpoint results of the Neo-CheckRay phase II trial evaluating stereotactic body radiation therapy (SBRT) +/- durvalumab (durva) +/- oleclumab (ole) combined with neo-adjuvant chemotherapy (NACT) for early-stage, high risk ER+/HER2- breast cancer (BC) [ J ] . Ann Oncol, 2024, 35: S1205.
- [ 12 ] GARRIDO-CASTRO A C, KIM S E, DESROSIERS J, et al. SACI-IO HR+: a randomized phase II trial of sacituzumab govitecan with or without pembrolizumab in patients with metastatic hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer [ J ] . J Clin Oncol, 2024, 42(17\_suppl): LBA1004.
- [ 13 ] GUIU LAHAYE S, BALMANA GELPI J, GAUTHIER L, et al. DOLAF: an international multicenter phase II trial of durvalumab (MEDI4736) plus olaparib plus fulvestrant in patients with metastatic or locally advanced ER-positive, HER2-negative breast cancer selected using criteria that predict sensitivity to olaparib [ J ] . J Clin Oncol, 2022, 40(16\_suppl): TPS1116.
- [ 14 ] SU S C, ZHAO J H, XING Y, et al. Immune checkpoint inhibition overcomes ADCP-induced immunosuppression by macrophages [ J ] . Cell, 2018, 175(2): 442-457.e23.
- [ 15 ] KUEMMEL S, GLUZ O, REINISCH M, et al. Abstract PD10-11: Keyriched-1-a prospective, multicenter, open label, neoadjuvant phase II single arm study with pembrolizumab in combination with dual anti-HER2 blockade with trastuzumab and pertuzumab in early breast cancer patients with molecular HER2-enriched intrinsic subtype [ J ] . Cancer Res, 2022, 82(4\_Suppl): PD10-11-PD10-11.
- [ 16 ] GUAN J, SUN K, JAIN D, et al. Chemotherapy-free neoadjuvant regimen with durvalumab, trastuzumab and pertuzumab (DTP) in HER2-enriched early breast cancer: a prospective, open-label phase II trial [ J ] . Cancer Res, 2022.
- [ 17 ] AHN H K, SIM S H, SUH K J, et al. Response rate and safety of a neoadjuvant pertuzumab, atezolizumab, docetaxel, and trastuzumab regimen for patients with ERBB2-positive stage II/III breast cancer: the neo-PATH phase 2 nonrandomized clinical trial [ J ] . JAMA Oncol, 2022, 8(9): 1271-1277.
- [ 18 ] HUOBER J, BARRIOS C H, NIKURA N, et al. Atezolizumab with neoadjuvant anti-human epidermal growth factor receptor 2 therapy and chemotherapy in human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer: primary results of the randomized phase III IMPassion050 trial [ J ] . J Clin Oncol, 2022, 40(25): 2946-2956.
- [ 19 ] LOI S, GIOBBIE-HURDER A, GOMBOS A, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab in trastuzumab-resistant, advanced, HER2-positive breast cancer (PANACEA): a single-arm, multicentre, phase 1b-2 trial [ J ] . Lancet Oncol, 2019, 20(3): 371-382.
- [ 20 ] EMENS L A, ESTEVA F J, BERESFORD M, et al. Trastuzumab emtansine plus atezolizumab versus trastuzumab emtansine plus placebo in previously treated, HER2-positive advanced breast cancer (KATE2): a phase 2, multicentre, randomised, double-blind trial [ J ] . Lancet Oncol, 2020, 21(10): 1283-1295.
- [ 21 ] LOI S, SCHNEEWEISS A, SONG E, et al. 329TiP KATE3: a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) in combination with atezolizumab or placebo in patients with previously treated HER2-positive and PD-L1-positive locally advanced or metastatic breast cancer [ J ] . Ann Oncol, 2021, 32: S509.
- [ 22 ] CONTE P F, DIECI M V, BISAGNI G, et al. A-BRAVE trial: a phase III randomized trial with avelumab in early triple-negative breast cancer with residual disease after neoadjuvant chemotherapy or at high risk after primary surgery and adjuvant chemotherapy [ J ] . J Clin Oncol, 2024, 42(17\_suppl): LBA500.
- [ 23 ] NEDERLOF I, ROLFES A L, GIELEN R C A M, et al. LBA11 Neoadjuvant nivolumab/relatlimab or nivolumab/ipilimumab in triple-negative breast cancer with high tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) [ J ] . Ann Oncol, 2024, 35: S1206.
- [ 24 ] GEYER C. GS3-05: NSABP B-59/GBG-96-GeparDouze: a randomized double-blind phase III clinical trial of neoadjuvant chemotherapy with atezolizumab or placebo followed by adjuvant atezolizumab or placebo in patients with stage II and III triple-negative breast cancer [ C ] . San Antonio Breast Cancer Conference, 2024, December 10-13, GS3-05.
- [ 25 ] SCHMID P, CORTES J, DENT R, et al. Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer [ J ] . N Engl J Med, 2022, 386(6): 556-567.
- [ 26 ] PUSZTAI L, DENKERT C, O'SHAUGHNESSY J, et al. Event-free survival by residual cancer burden with pembrolizumab in early-stage TNBC: exploratory analysis from KEYNOTE-522 [ J ] . Ann Oncol, 2024, 35(5): 429-436.
- [ 27 ] SCHMID P, CORTES J, DENT R, et al. Overall survival with pembrolizumab in early-stage triple-negative breast cancer [ J ] . N Engl J Med, 2024, 391(21): 1981-1991.
- [ 28 ] O'SHAUGHNESSY J. Exploratory biomarker analysis of the phase 3 KEYNOTE-522 study of neoadjuvant pembrolizumab or placebo plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab or placebo for early-stage TNBC [ C ] . San Antonio Breast Cancer Symposium, 2024, December 10-13, LB1-07.
- [ 29 ] CHEN L, LI H, ZHANG H, et al. Camrelizumab vs placebo in combination with chemotherapy as neoadjuvant treatment in patients with early or locally advanced triple-negative breast cancer: the CamRelief randomized clinical trial [ J ] . JAMA, 2024 Dec 13 [Online ahead of print].
- [ 30 ] SHIMIZU T, SANDS J, YOH K, et al. First-in-human, phase

- I dose-escalation and dose-expansion study of trophoblast cell-surface antigen 2-directed antibody-drug conjugate datopotamab deruxtecan in non-small cell lung cancer: TROPION-PanTumor01 [ J ] . J Clin Oncol, 2023, 41(29): 4678-4687.
- [ 31 ] KHOURY K, MEISEL J L, YAU C, et al. Datopotamab-deruxtecan in early-stage breast cancer: the sequential multiple assignment randomized I-SPY2.2 phase 2 trial [ J ] . Nat Med, 2024, 30(12): 3728-3736.
- [ 32 ] BARDIA A, PUSZTAI L, ALBAIN K, et al. TROPION-Breast03: a randomized phase III global trial of datopotamab deruxtecan ± durvalumab in patients with triple-negative breast cancer and residual invasive disease at surgical resection after neoadjuvant therapy [ J ] . Ther Adv Med Oncol, 2024, 16: 17588359241248336.
- [ 33 ] SCHMID P, ADAMS S, RUGO H S, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer [ J ] . N Engl J Med, 2018, 379(22): 2108-2121.
- [ 34 ] EMENS L A, ADAMS S, BARRIOS C H, et al. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis [ J ] . Ann Oncol, 2021, 32(8): 983-993.
- [ 35 ] CORTES J, CESCÓN D W, RUGO H S, et al. 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 [ J ] . Lancet, 2020, 396(10265): 1817-1828.
- [ 36 ] JIANG Z F, OUYANG Q C, SUN T, et al. Toripalimab plus nab-paclitaxel in metastatic or recurrent triple-negative breast cancer: a randomized phase 3 trial [ J ] . Nat Med, 2024, 30(1): 249-256.
- [ 37 ] MO H N, YU Y P, SUN X Y, et al. Metronomic chemotherapy plus anti-PD-1 in metastatic breast cancer: a Bayesian adaptive randomized phase 2 trial [ J ] . Nat Med, 2024, 30(9): 2528-2539.
- [ 38 ] MILES D, GLIGOROV J, ANDRÉ F, et al. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer [ J ] . Ann Oncol, 2021, 32(8): 994-1004.
- [ 39 ] DENT R, ANDRÉ F, GONÇALVES A, et al. IMpassion132 double-blind randomised phase III trial of chemotherapy with or without atezolizumab for early relapsing unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer [ J ] . Ann Oncol, 2024, 35(7): 630-642.
- [ 40 ] DOMCHEK S M, POSTEL-VINAY S, IM S A, et al. Olaparib and durvalumab in patients with germline *BRCA*-mutated metastatic breast cancer (MEDIOLA): an open-label, multicentre, phase 1/2, basket study [ J ] . Lancet Oncol, 2020, 21(9): 1155-1164.
- [ 41 ] VINAYAK S, TOLANEY S M, SCHWARTZBERG L, et al. Open-label clinical trial of niraparib combined with pembrolizumab for treatment of advanced or metastatic triple-negative breast cancer [ J ] . JAMA Oncol, 2019, 5(8): 1132-1140.
- [ 42 ] CHEN W Z, SHEN L S, JIANG J X, et al. Antiangiogenic therapy reverses the immunosuppressive breast cancer microenvironment [ J ] . Biomark Res, 2021, 9(1): 59.
- [ 43 ] LIU J Q, 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.
- [ 44 ] LIU X, SUI X, XU Y, et al. Tislelizumab plus sitravatinib and nab-paclitaxel in patients with untreated locally recurrent or metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): updated efficacy and safety results [ C ] . San Antonio Breast Cancer Symposium, 2024, December 10-13: PS3-01.
- [ 45 ] 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会, 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会. 中国晚期乳腺癌规范诊疗指南(2020版) [ J ] . 中华肿瘤杂志, 2020, 42(10): 781-797.
- Breast Cancer Expert Committee of National Cancer Quality Control Center, Breast Cancer Expert Committee of China Anti-Cancer Association, Cancer Drug Clinical Research Committee of China Anti-Cancer Association. Guidelines for clinical diagnosis and treatment of advanced breast cancer in China (2020 edition) [ J ] . Chin J Oncol, 2020, 42(10): 781-797.
- [ 46 ] TOLANEY S M, DE AZAMBUJA E, EMENS L A, et al. 276TiP ASCENT-04/KEYNOTE-D19: Phase III study of sacituzumab govitecan (SG) plus pembrolizumab (pembro) vs treatment of physician's choice (TPC) plus pembro in first-line (1L) programmed death-ligand 1-positive (PD-L1<sup>+</sup>) metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) [ J ] . Ann Oncol, 2022, 33: S664-S665.
- [ 47 ] SCHMID P, WYSOCKI P J, MA C X, et al. 379MO Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) + durvalumab (D) as first-line (1L) treatment for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (a/mTNBC): updated results from BEGONIA, a phase I b/II study [ J ] . Ann Oncol, 2023, 34: S337.
- [ 48 ] SCHMID P, OLIVEIRA M, O'SHAUGHNESSY J, et al. 261TiP TROPION-Breast05: phase (Ph) III study of datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) ± durvalumab (D) vs chemotherapy (CT) + pembrolizumab (pembro) in patients (pts) with PD-L1<sup>+</sup> locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) [ J ] . ESMO Open, 2024, 9: 103282.

(收稿日期: 2024-12-23 修回日期: 2025-02-03)

(责任编辑: 王琳辉)