

ICIs联合新辅助及辅助化疗用于早期三阴性乳腺癌的Meta分析^Δ

杨春艳^{1*},张少华²,李容康³,彭磊²,赵丽¹,别俊^{1#}[1.首都医科大学附属北京安贞医院南充医院(南充市中心医院)肿瘤科,四川南充 637000;2.深圳大学附属华南医院泌尿外科,广东深圳 518000;3.兰州大学第二医院泌尿外科,兰州 730030]

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)18-2322-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.18.19



摘要 目的 评价免疫检查点抑制剂(ICIs)联合新辅助及辅助化疗用于早期三阴性乳腺癌(TNBC)的有效性和安全性。方法 检索PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网、万方数据,收集ICIs联合新辅助及辅助化疗(试验组)对比新辅助化疗及辅助化疗(对照组)用于早期TNBC的随机对照试验(RCT)。筛选文献、提取资料,评价文献质量后,采用Stata 17.0软件进行Meta分析。结果 共纳入5项RCT,共计1 498例患者。Meta分析结果显示,试验组患者的病理完全缓解率(pCR)[RR=1.34,95%CI(1.09,1.63), $P=0.03$]、程序性死亡受体1(PD-1)及其配体(PD-L1)阳性患者的pCR[RR=1.33,95%CI(1.16,1.51), $P=0.01$]、淋巴结阳性患者的pCR[RR=1.56,95%CI(1.27,1.93), $P=0.01$]、3~4级不良事件(AE)发生率[RR=1.07,95%CI(1.01,1.14), $P=0.04$]、严重AE发生率[RR=1.57,95%CI(1.31,1.87), $P=0.03$]、因AE停药发生率[RR=1.45,95%CI(1.19,1.76), $P=0.01$]均显著高于对照组;两组PD-1/PD-L1阴性患者的pCR[RR=1.26,95%CI(0.98,1.62), $P=0.08$]和淋巴结阴性患者的pCR[RR=1.14,95%CI(0.97,1.33), $P=0.17$]比较,差异均无统计学意义。结论 ICIs联合新辅助及辅助化疗用于早期TNBC患者的疗效显著,且PD-1/PD-L1阳性和淋巴结阳性的患者获益更显著,但AE发生率较高。

关键词 三阴性乳腺癌;免疫检查点抑制剂;新辅助化疗;辅助化疗;有效性;安全性;Meta分析

Immune checkpoint inhibitors combined with neoadjuvant chemotherapy and adjuvant chemotherapy in the treatment of early-stage triple-negative breast cancer: a meta-analysis

YANG Chunyan¹, ZHANG Shaohua², LI Rongkang³, PENG Lei², ZHAO Li¹, BIE Jun¹[1. Dept. of Oncology, Nanchong Hospital Affiliated to Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University (Nanchong Central Hospital), Sichuan Nanchong 637000, China; 2. Dept. of Urology, South China Hospital Affiliated to Shenzhen University, Guangdong Shenzhen 518000, China; 3. Dept. of Urology, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China]

ABSTRACT OBJECTIVE To evaluate the efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors combined with neoadjuvant chemotherapy and adjuvant chemotherapy in the treatment of early-stage triple-negative breast cancer (TNBC). **METHODS** A systematic search was conducted in PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, and Wanfang Data to collect randomized controlled trials (RCT) on the use of immune checkpoint inhibitors combined with neoadjuvant chemotherapy and adjuvant chemotherapy (experimental group) versus neoadjuvant chemotherapy and adjuvant chemotherapy (control group) in the treatment of TNBC. After literature screening, data extraction and literature quality evaluation, meta-analysis was performed using Stata 17.0.

RESULTS A total of 5 RCT involving 1 498 patients were included. The meta-analysis results showed that the pathological complete response rate (pCR) [RR=1.34, 95%CI (1.09, 1.63), $P=0.03$], pCR in patients with positive programmed death-1 (PD-1) and its ligand (PD-L1) [RR=1.33, 95%CI (1.16, 1.51), $P=0.01$], pCR in patients with positive lymph nodes [RR=1.56, 95%CI (1.27, 1.93), $P=0.01$], the incidence of grade 3-4 adverse events (AEs) [RR=1.07, 95%CI (1.01, 1.14), $P=0.04$], the incidence of serious AEs [RR=1.57, 95%CI (1.31, 1.87), $P=0.03$], and the incidence of treatment discontinuation due to AEs [RR=1.45, 95%CI (1.19, 1.76), $P=0.01$] were significantly higher in the experimental group than control group. There were no statistically significant difference in pCR in patients with negative PD-1/PD-L1 [RR=1.26, 95%CI (0.98, 1.62), $P=0.08$] and pCR in patients

^Δ 基金项目 国家自然科学基金项目(No.82102171);四川省省级科技计划项目(No.2023YFS0473);南充市科技计划项目(No.21YFZJ0082);深圳市医学研究专项资金(No.A2302048);四川省护理科研课题立项项目(No.H22051)

* 第一作者 主管护师。研究方向:肿瘤疾病基础与临床。
E-mail:yyc330507@126.com

通信作者 主任医师,博士。研究方向:肿瘤疾病基础与临床。
E-mail:biejun23@126.com

with negative lymph nodes [RR=1.14, 95%CI (0.97, 1.33), $P=0.17$] between the two groups. **CONCLUSIONS** Immune checkpoint inhibitors combined with neoadjuvant chemotherapy and adjuvant chemotherapy demonstrates significant efficacy in early-stage TNBC patients, with more pronounced benefits observed in those who are PD-1/PD-L1 positive and lymph node-positive. However, the incidence of AEs is relatively high.

KEYWORDS triple-negative breast cancer; immune checkpoint inhibitors; neoadjuvant chemotherapy; adjuvant chemotherapy; efficacy; safety; meta-analysis

乳腺癌(breast cancer, BC)是全球女性最常见的恶性肿瘤之一,病例数占有女性恶性肿瘤的25%^[1]。三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)是BC中预后最差的亚型,特指患者雌激素受体和孕激素受体免疫染色阴性,同时缺乏人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)的过表达或扩增^[2]。侵袭迅速或高等级的TNBC具有预后极差、转移早、易产生化疗药物耐药性等特点。《美国国家综合癌症网络指南》和《中国临床肿瘤学会指南》推荐, TNBC的治疗主要基于蒽环类和紫杉烷类药物化疗^[3-4],并且在多药联合的辅助化疗(adjuvant chemotherapy treatment, ACT)和新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy treatment, NACT)中,白蛋白结合型紫杉醇、顺铂和卡铂等药物也显示出一定的疗效^[5]。尽管如此,现有的治疗方案仍难以应对TNBC的高侵袭性和化疗药物耐药性。因此,探索TNBC新的治疗方案、改善患者预后和临床结局就显得尤为重要。

ACT和NACT被认为是多数早期TNBC患者的标准治疗方案,这两种治疗方案可显著提高保乳手术的成功率,改善疾病特异性生存率和总体生存率,同时在NACT治疗过程中还可监测患者的生物学数据和预后数据,以进一步指导医师用药^[6-7]。近年来研究显示,许多具有三阴性和基底样特征的BC存在单核细胞和淋巴细胞浸润^[8-9]。回顾性研究也显示,高水平的浸润与程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)表达可能有关^[10-11]。这说明了部分患者在肿瘤微环境中存在持续性的免疫反应,而PD-L1的表达是肿瘤对肿瘤淋巴细胞浸润产生抵抗的一种适应性方法,这一机制与化疗的作用方式相契合,由此推测免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)联合NACT有望改善TNBC患者的预后。

虽然目前已有随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)评估了ICIs联合NACT用于早期TNBC患者的有效性和安全性,但结论仍存在争议^[12]。基于此,本研究采用Meta分析的方法评估了ICIs联合NACT/ACT用于早期TNBC的有效性和安全性,旨在为临床用药提

供循证依据。本研究遵循PRISMA2020声明及AMSTAR指南。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 文献类型

本研究纳入的文献类型为RCT。

1.1.2 研究对象

本研究纳入的患者为早期TNBC患者。

1.1.3 干预措施

试验组患者接受ICIs联合NACT/ACT,对照组接受NACT/ACT。ICIs包括阿替利珠单抗、度伐利尤单抗、帕博利珠单抗和纳武利尤单抗等。NACT/ACT包括紫杉醇类(如紫杉醇、纳米白蛋白结合型紫杉醇)、铂类(如卡铂)、蒽环类(如多柔比星、表柔比星)药物以及环磷酰胺等化疗药物。

1.1.4 结局指标

本研究的有效性指标为:病理完全缓解率(pathological complete response rate, pCR)、程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)/PD-L1阳性患者的pCR、PD-1/PD-L1阴性患者的pCR、淋巴结阳性患者的pCR、淋巴结阴性患者的pCR。安全性指标为:不良事件(adverse events, AE)发生率,包括3~4级AE发生率、严重AE发生率和因AE停药发生率。

1.1.5 排除标准

本研究的排除标准包括:(1)无法提取详细临床数据的研究;(2)重复发表的文献;(3)理论实验、动物实验或生物信息学研究;(4)病例报告、评述、信件、综述或会议报道。

1.2 文献检索策略

检索PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网、万方数据。中文检索词包括“乳腺癌”“乳腺恶性肿瘤”“三阴性乳腺癌”“新辅助疗法”“新辅助治疗”“新辅助免疫治疗”“免疫检查点抑制剂”“辅助化疗”。英文检索词包括“breast cancer”“breast malignant tumor”“triple-negative breast cancer”“neoadjuvant therapy”“neoadjuvant immunotherapy”“immune checkpoint inhibitors”“adjuvant chemotherapy”。同时,手工检索ICIs联合NACT/ACT的综述中所纳入的参考文献。检索时限为建库至2024年12月。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究者独立筛选文献,如遇分歧,则通过与第3位研究者讨论解决。提取资料包括:第一作者、发表时间、样本量、年龄、干预措施、结局指标等。

1.4 纳入文献质量评价

采用RoB2(2019修订版)偏倚风险评价工具对纳入文献的质量进行评价,具体包括:随机序列生成(选择偏倚)、分配隐藏(选择偏倚)、参与者和研究者盲法(执行偏倚)、结局评估盲法(检测偏倚)、不完全的结果数据(流失偏倚)、选择性报告(报告偏倚)以及其他偏倚。每项评估结果分为“低风险”“有一定风险”“高风险”^[13]。

采用GRADE Pro软件3.2版对结果进行证据质量等级评价,具体包括:设计类型、偏倚风险、不一致性、间接性、不精确性和其他因素。如果不存在降低质量的因素,则视为高质量证据。每增加1个高偏倚风险,证据等级将降低1级,证据质量分为高、中、低、极低4个等级^[14]。

1.5 统计学分析

采用Stata 17.0软件进行Meta分析。二分类变量以危险比(risk ratio, RR)及其95%置信区间(confidence interval, CI)表示。采用 χ^2 检验和 I^2 检验分析各研究间的统计学异质性。若 $P>0.05$ 、 $I^2<50%$,表示各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型进行分析;反之,则采用随机效应模型进行分析。采用敏感性分析探究可能的异质性原因。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 文献筛选流程及纳入研究基本资料

初检共得到相关文献371篇,经阅读标题、摘要、全文后,最终纳入5篇文献^[12,15-18],共计1498例患者,其中试验组821例,对照组677例。结果见图1、表1。

2.2 纳入文献质量评价结果

5项研究均为RCT^[12,15-18]。1项研究不清楚是否存在分配隐藏及其他偏倚来源^[18]。结果见图2、图3。

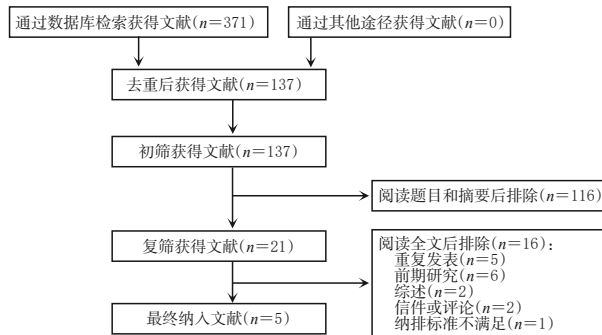


图1 文献筛选流程图

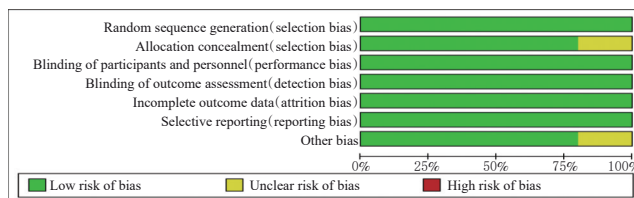


图2 纳入文献质量评价条形图

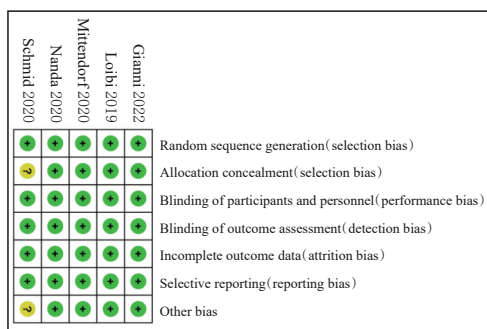


图3 纳入文献质量评价总结

2.3 Meta分析结果

2.3.1 pCR

5项研究报道了pCR^[12,15-18]。各研究间有统计学异质性($I^2=67.0%$, $P=0.017$),采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,试验组患者的pCR显著高于对照组[RR=1.34, 95%CI(1.09, 1.63), $P=0.03$](图4)。

2.3.2 PD-1/PD-L1阳性患者的pCR

3项研究报道了PD-1/PD-L1阳性患者的pCR^[12,16,18]。各研究间无统计学异质性($I^2=0$, $P=$

表1 纳入研究的基本资料

第一作者及发表年份	研究类型	样本量/例		年龄[中位数(范围)]/岁		治疗模式	PD-1表达情况(阳性/阴性)		干预措施		结局指标
		试验组	对照组	试验组	对照组		试验组	对照组	试验组	对照组	
Gianni 2022 ^[12]	RCT ^a 、Ⅲ期试验	138	142	49.5(25.0~79.0)	50.0(24.0~77.0)	NACT	79/77	59/65	阿替利珠单抗+纳米白蛋白结合型紫杉醇+卡铂	纳米白蛋白结合型紫杉醇+卡铂	①②③⑥
Loibl 2019 ^[15]	RCT ^a 、Ⅱ期试验	88	86	49.5(25.0~74.0)	49.5(23.0~76.0)	NACT	69/69	9/6	度伐利尤单抗+纳米白蛋白结合型紫杉醇,或度伐利尤单抗+表柔比星+环磷酰胺	纳米白蛋白结合型紫杉醇,或表柔比星+环磷酰胺	①⑥
Mittendorf 2020 ^[16]	RCT ^a 、Ⅲ期试验	165	168	51.0(22.0~76.0)	51.0(26.0~78.0)	NACT/ACT	78/76	87/92	阿替利珠单抗+纳米白蛋白结合型紫杉醇,或阿替利珠单抗+多柔比星+环磷酰胺	纳米白蛋白结合型紫杉醇,或多柔比星+环磷酰胺	①②③④⑤⑥
Nanda 2020 ^[17]	RCT ^a 、Ⅱ期试验	29	80	未提及	未提及	NACT	未提及	未提及	帕博利珠单抗+环磷酰胺+紫杉醇或多柔比星	环磷酰胺+紫杉醇或多柔比星	①
Schmid 2020 ^[18]	RCT ^a 、Ⅲ期试验	401	201	49.0(22.0~80.0)	48.0(24.0~79.0)	NACT/ACT	64/33	334/164	帕博利珠单抗+紫杉醇+卡铂,或帕博利珠单抗+多柔比星+环磷酰胺,或帕博利珠单抗+表柔比星+环磷酰胺	紫杉醇+卡铂,或多柔比星+环磷酰胺,或表柔比星+环磷酰胺	①②③④⑤⑥

a: 开放标签,研究者和参与者都知道所使用的治疗方法或药物;b: 双盲试验,研究者与参与者都不知道分配的治疗方案;①:pCR;②:PD-1/PD-L1阳性患者的pCR;③:PD-1/PD-L1阴性患者的pCR;④:淋巴结阳性患者的pCR;⑤:淋巴结阴性患者的pCR;⑥:AE发生率。

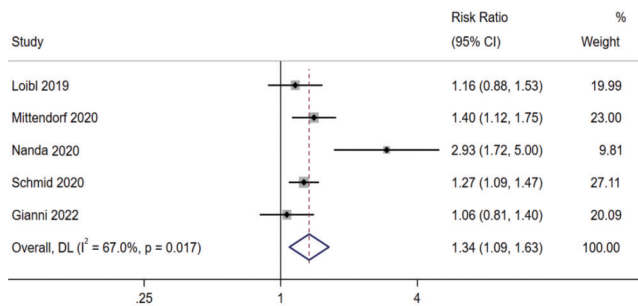


图4 pCR的Meta分析森林图

0.475),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,试验组PD-1/PD-L1阳性患者的pCR显著高于对照组[RR=1.33,95%CI(1.16,1.51), $P=0.01$](图5)。

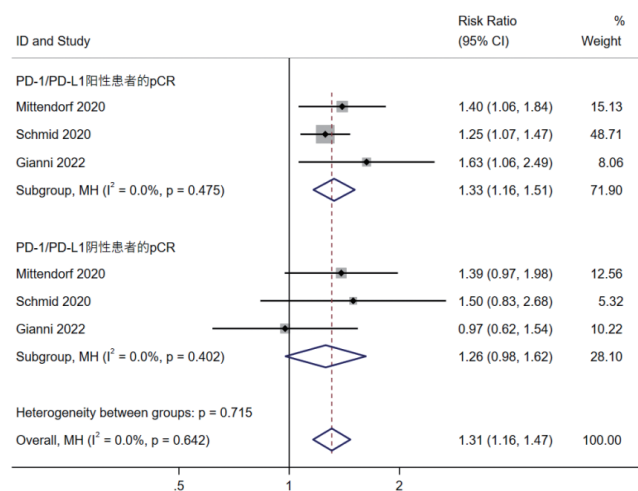


图5 PD-1/PD-L1阳性和阴性患者pCR的Meta分析森林图

2.3.3 PD-1/PD-L1阴性患者的pCR

3项研究报道了PD-1/PD-L1阴性患者的pCR^[12,16,18]。各研究间无统计学异质性($I^2=0$, $P=0.402$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,两组PD-1/PD-L1阴性患者的pCR比较,差异无统计学意义[RR=1.26,95%CI(0.98,1.62), $P=0.08$](图5)。

2.3.4 淋巴结阳性患者的pCR

2项研究报道了淋巴结阳性患者的pCR^[16,18]。各研究间无统计学异质性($I^2=0$, $P=0.322$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,试验组淋巴结阳性患者的pCR显著高于对照组[RR=1.56,95%CI(1.27,1.93), $P=0.01$](图6)。

2.3.5 淋巴结阴性患者的pCR

2项研究报道了淋巴结阴性患者的pCR^[16,18]。各研究间无统计学异质性($I^2=0$, $P=0.702$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,两组淋巴结阴性患者的pCR比较,差异无统计学意义[RR=1.14,95%CI(0.97,1.33), $P=0.17$](图6)。

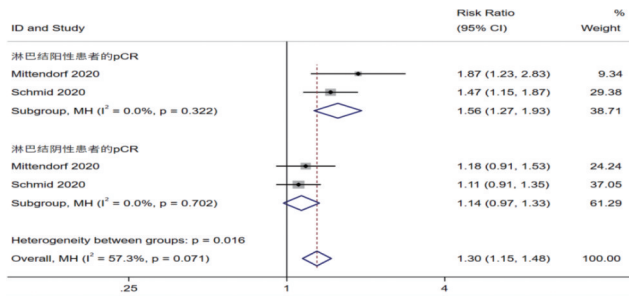


图6 淋巴结阳性和阴性患者pCR的Meta分析森林图

2.3.6 AE发生率

3项研究报道了3~4级AE发生率^[12,16,18]。各研究间无统计学异质性($I^2=0$, $P=0.878$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,试验组患者的3~4级AE发生率显著高于对照组[RR=1.07,95%CI(1.01,1.14), $P=0.04$](图7)。

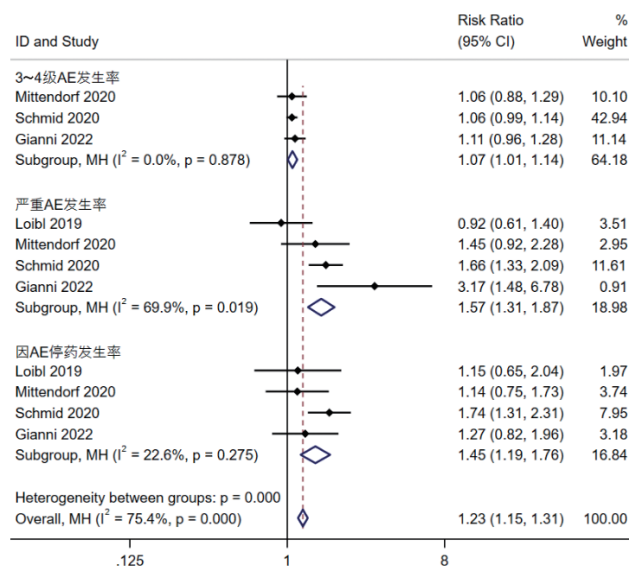


图7 AE发生率的Meta分析森林图

4项研究报道了严重AE发生率^[12,15-16,18]。各研究间有统计学异质性($I^2=69.9\%$, $P=0.019$),采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,试验组患者的严重AE发生率显著高于对照组[RR=1.57,95%CI(1.31,1.87), $P=0.03$](图7)。

4项研究报道了因AE停药发生率^[12,15-16,18]。各研究间无统计学异质性($I^2=22.6\%$, $P=0.275$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,试验组患者的因AE停药发生率显著高于对照组[RR=1.45,95%CI(1.19,1.76), $P=0.01$](图7)。

2.3.7 敏感性分析

以pCR为指标进行敏感性分析,结果显示,逐一剔除文献后,Meta分析结果的95%CI的最小值依然 >1 ($P<0.05$),表明本研究所得结论稳定。

2.4 证据质量等级评价结果

pCR、严重AE发生率和因AE停药发生率的证据质量为高级,PD-1/PD-L1阳性患者的pCR、PD-1/PD-L1阴性患者的pCR、淋巴结阳性患者的pCR、淋巴结阴性患者的pCR及3~4级AE发生率的证据质量为中级(表2)。

表2 GRADE pro系统的证据质量等级评价结果

结局	纳入研究数/项	证据质量评价						证据等级
		设计类型	偏倚风险	不一致性	间接性	不精确性	其他因素	
pCR	5	RCT	N	N	N	N	N	高
PD-1/PD-L1阳性患者的pCR	3	RCT	S	N	N	N	N	中
PD-1/PD-L1阴性患者的pCR	3	RCT	S	N	N	N	N	中
淋巴结阳性患者的pCR	2	RCT	S	N	N	N	N	中
淋巴结阴性患者的pCR	2	RCT	S	N	N	N	N	中
3~4级AE发生率	3	RCT	S	N	N	N	N	中
严重AE发生率	4	RCT	N	N	N	N	N	高
因AE停药发生率	4	RCT	N	N	N	N	N	高

N:低偏倚风险;S:高偏倚风险。

3 讨论

精准医学的发展使现代肿瘤医学治疗走向个性化,临床医师根据患者的免疫特征,个性化地选择和应用不同类型的NACT药物,从而实现更加精准的治疗^[19]。NACT通过利用抗体或抑制剂来增强机体免疫力,以破坏肿瘤细胞,从而有效抑制肿瘤细胞的生长和扩散,最终提高疗效^[20]。

免疫系统在多种调控因素的作用下保持微妙的平衡,这些调控因素既能启动抗肿瘤免疫反应,又能抑制过度的炎症和自身免疫^[21-22]。免疫系统的免疫细胞能够清除包括肿瘤细胞在内的多种异常细胞。有研究发现,部分BC具有免疫活性,存在大量的淋巴细胞浸润,肿瘤浸润淋巴细胞是以淋巴细胞为主的BC的特征,共占整个肿瘤组织的50%以上,理论上具有强烈免疫浸润的原发性BC对ACT和NACT都有较好的反应^[23-25]。本研究结果显示,试验组患者的pCR显著高于对照组。Mittendorf等^[16]的研究结果显示,使用ICIs联合NACT/ACT的TNBC患者的pCR为90.3%,远高于仅接受NACT/ACT的TNBC患者的pCR(59.2%)。Schimid等^[18]的研究中,与仅接受NACT/ACT的TNBC患者相比,接受ICIs联合NACT/ACT的TNBC患者的pCR显著提高(64.8% vs. 51.2%)。

本研究结果显示,试验组PD-1/PD-L1阳性患者的pCR显著高于对照组;两组PD-1/PD-L1阴性患者的pCR比较,差异无统计学意义。PD-1抑制剂(帕博利珠单抗、纳武利尤单抗)通过阻断PD-1与PD-L1/PD-L2的结合,来防止T细胞的活化被抑制,以此增强T细胞对肿瘤细胞的攻击能力^[26]。而PD-L1抑制剂(阿替利珠单抗、度伐利尤单抗)则是通过阻断PD-L1与B7-1的结合,来增强T细胞的激活和增殖,从而增强T细胞对肿瘤细胞的攻

击能力^[27]。尽管作用方式略有不同,但其都是通过抑制肿瘤细胞和免疫细胞之间的信号通路,来增强免疫系统对肿瘤的攻击能力。

本研究中,试验组淋巴结阳性患者的pCR显著高于对照组。这表明ICIs可能在淋巴结阳性患者中更有效,ICIs通过增强免疫系统对肿瘤的认识和清除作用来改善疗效^[28]。然而,两组淋巴结阴性患者的pCR比较,差异无统计学意义。这可能是因为这些患者的肿瘤负担较低,免疫治疗的附加效果不如淋巴结阳性患者显著^[29]。尽管纳入的文献均为RCT,但纳入的样本量较为有限。因此,未来的研究仍需进一步探讨免疫治疗在不同肿瘤负荷患者中的作用机制及疗效差异。

由于NACT/ACT主要通过激活免疫系统来攻击肿瘤细胞,其作用机制与传统的化疗和放疗不同,因此理论上应具有更小的副作用。但本研究中发现,试验组患者的3~4级AE发生率、严重AE发生率、因AE停药发生率均显著高于对照组。其原因可能是ICIs和化疗药物引起了副作用叠加效应。这表明即使是多中心RCT的临床试验结论,由于样本量有限,其结果证据等级仍不足。有研究认为,尽管没有足够的证据表明对于非TNBC患者,ICIs联合NACT/ACT会增加更多的AE,但也无法彻底消除混杂因素。因为在荟萃分析中,研究者无法仅提取TNBC患者发生的AE数据并进行亚组分析^[18],所以对于AE的分析结果应谨慎看待。

本研究存在以下局限性:(1)纳入的研究数量较少,样本量较小;(2)纳入的研究多集中于发达国家,缺少发展中国家的数据,造成了一定的偏倚;(3)缺少长期的生存和随访数据,无法进一步分析患者生存情况。

综上所述,ICIs联合NACT/ACT用于早期TNBC患者的疗效显著,且PD-1/PD-L1阳性和淋巴结阳性的患者获益更显著,但AE发生率较高。

参考文献

- [1] PHD H S, JACQUES FERLAY MSC M, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA A Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] DERAKHSHAN F, REIS-FILHO J S. Pathogenesis of triple-negative breast cancer[J]. Annu Rev Pathol, 2022, 17:181-204.
- [3] GRADISHAR W J, ANDERSON B O, ABRAHAM J, et al. Breast cancer, version 3.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18(4):452-478.
- [4] LI J B, JIANG Z F. Chinese society of Clinical Oncology Breast Cancer (CSCO BC) guidelines in 2022: stratification and classification[J]. Cancer Biol Med, 2022, 19

- (6):769-773.
- [5] DALY M B, PILARSKI R, YURGELUN M B, et al. NCCN guidelines insights: genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian, and pancreatic, version 1.2020 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(4):380-391.
- [6] FERRARI P, SCATENA C, GHILLI M, et al. Molecular mechanisms, biomarkers and emerging therapies for chemotherapy resistant TNBC[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3):1665.
- [7] MARRA A, CURIGLIANO G. Adjuvant and neoadjuvant treatment of triple-negative breast cancer with chemotherapy[J]. *Cancer J*, 2021, 27(1):41-49.
- [8] CHA S M, PARK J W, LEE Y J, et al. SPP1+ macrophages in HR+ breast cancer are associated with tumor-infiltrating lymphocytes[J]. *NPJ Breast Cancer*, 2024, 10(1):83.
- [9] SANTONI M, ROMAGNOLI E, SALADINO T, et al. Triple negative breast cancer: key role of tumor-associated macrophages in regulating the activity of anti-PD-1/PD-L1 agents[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2018, 1869(1):78-84.
- [10] ZHANG Y Y, CHEN H Y, MO H N, et al. Distinct cellular mechanisms underlie chemotherapies and PD-L1 blockade combinations in triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Cell*, 2025, 43(3):446-463.e7.
- [11] 王华, 胡晓磊, 李星宇, 等. 三阴性乳腺癌的免疫联合治疗研究进展[J]. *肿瘤防治研究*, 2022, 49(10):996-1002.
- [12] GIANNI L, HUANG C S, EGGLE D, et al. Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple-negative, early high-risk and locally advanced breast cancer: NeoTRIP Michelangelo randomized study[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(5):534-543.
- [13] 刘津池, 刘畅, 华成舸. 随机对照试验偏倚风险评价工具 RoB2(2019 修订版)解读[J]. *中国循证医学杂志*, 2021, 21(6):737-744.
- [14] CAPLAN A M, CAPLAN L. The GRADE method[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2022, 48(3):589-599.
- [15] LOIBL S, UNTCH M, BURCHARDI N, et al. A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(8):1279-1288.
- [16] MITTENDORF E A, ZHANG H, BARRIOS C H, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2020, 396(10257):1090-1100.
- [17] NANDA R T, LIU M C, YAU C, et al. Effect of pembrolizumab plus neoadjuvant chemotherapy on pathologic complete response in women with early-stage breast cancer: an analysis of the ongoing phase 2 adaptively randomized I-SPY2 trial[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(5):676-684.
- [18] 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.
- [19] TOPALIAN S L, TAUBE J M, PARDOLL D M. Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy[J]. *Science*, 2020, 367(6477):eaax0182.
- [20] LUOMA A M, SUO S B, WANG Y F, et al. Tissue-resident memory and circulating T cells are early responders to pre-surgical cancer immunotherapy[J]. *Cell*, 2022, 185(16):2918-2935.e29.
- [21] LIAN X, YANG K L, LI R L, et al. Immunometabolic rewiring in tumorigenesis and anti-tumor immunotherapy [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):27.
- [22] 闫帅, 潘茜茜, 陶维阳. 乳腺癌新辅助治疗策略的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(6):1083-1087.
- [23] NALIO RAMOS R, MISSOLO-KOUSSOU Y, GERBERFERDER Y, et al. Tissue-resident FOLR2+ macrophages associate with CD8+ T cell infiltration in human breast cancer[J]. *Cell*, 2022, 185(7):1189-1207.e25.
- [24] DENKERT C, VON MINCKWITZ G, DARB-ESFAHANI S, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(1):40-50.
- [25] 朱荔, 王建东. 免疫检查点抑制剂在乳腺癌免疫治疗中应用进展[J]. *中国实用外科杂志*, 2021, 41(11):1297-1303.
- [26] TANG Q, CHEN Y, LI X J, et al. The role of PD-1/PD-L1 and application of immune-checkpoint inhibitors in human cancers[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:964442.
- [27] DOROSHOW D B, BHALLA S, BEASLEY M B, et al. PD-L1 as a biomarker of response to immune-checkpoint inhibitors[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18:345-362.
- [28] GALLUZZI L, HUMEAU J, BUQUÉ A, et al. Immunostimulation with chemotherapy in the era of immune checkpoint inhibitors[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(12):725-741.
- [29] DIXON-DOUGLAS J, LOI S. Immunotherapy in early-stage triple-negative breast cancer: where are we now and where are we headed?[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2023, 24(8):1004-1020.

(收稿日期:2025-04-18 修回日期:2025-09-04)

(编辑:陈宏)