



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.01.15

文章编号: 2095-1264(2024)01-0093-07

## 帕博利珠单抗治疗早期三阴性乳腺癌患者的 安全性系统评价

侯斯琦<sup>1</sup>, 张 勇<sup>2\*</sup>, 张春霞<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>内蒙古科技大学包头医学院药学院, 内蒙古 包头, 014000; <sup>2</sup>内蒙古自治区人民医院 药学院, 内蒙古 呼和浩特, 010000; <sup>3</sup>包头医学院第一附属医院 临床药理学室, 内蒙古 包头, 014000)

**摘要: 目的** 通过 Meta 分析评估帕博利珠单抗(pembrolizumab)治疗早期三阴性乳腺癌(ETNBC)的安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、Web of science、Cochrane 数据库、Embase、clinicaltrials.gov、中国知网、万方和 CBM, 收集传统化疗联合帕博利珠单抗(试验组)对比传统化疗联合安慰剂(对照组)或紫杉醇联合帕博利珠单抗(试验组)对比紫杉醇联合安慰剂(对照组)的临床试验, 检索时间为从建库至 2023 年 4 月 1 日。筛选文献、提取数据和评价质量后, 采用 RevMan 5.3 软件进行统计分析、敏感性分析。**结果** 共纳入 3 篇文献, 合计 1 509 例患者, 试验中结局指标(即 3~5 级不良事件)主要为腹泻、中性粒细胞减少、贫血、疲乏和皮肤反应。Meta 分析结果显示, 试验组患者 3~5 级腹泻(RR=1.83, 95% CI: 0.81~4.12, P=0.15)、中性粒细胞减少症(RR=1.03, 95% CI: 0.88~1.20, P=0.73)、贫血(RR=1.20, 95% CI: 0.92~1.55, P=0.18)、皮肤反应(RR=3.14, 95% CI: 0.28~35.41, P=0.35)的发生率与对照组比较, 差异均无统计学意义; 试验组疲乏发生率为 3.4%, 对照组疲乏发生率为 1.3%, 两组 3~5 级疲乏的发生率比较, 差异有统计学意义(RR=2.21, 95% CI: 1.03~4.76, P=0.04)。**结论** 在常见不良事件方面, 使用帕博利珠单抗可能会增加患者发生疲乏的概率, 但并不会增加不良事件总体发生率及其他常见不良事件的风险, 具有可接受的安全性, 在 ETNBC 患者中耐受性良好。

**关键词:** 帕博利珠单抗; 早期三阴性乳腺癌; 安全性; 系统评价

**中图分类号:** R737.9 **文献标识码:** A

## The safety of pembrolizumab in the treatment of early triple-negative breast cancer patients: a systematic review

HOU Siqu<sup>1</sup>, ZHANG Yong<sup>2\*</sup>, ZHANG Chunxia<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>School of Pharmacy, Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou, 014000, Inner Mongolia, China; <sup>2</sup>Department of Pharmacy, People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, 010000, Inner Mongolia, China; <sup>3</sup>The First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Baotou, 014000, Inner Mongolia, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the safety of pembrolizumab in the treatment of early triple-negative breast cancer (ETNBC) by meta-analysis. **Methods** Computer searches were conducted on PubMed, Web of Science, Cochrane databases, Embase, ClinicalTrials.gov, CNKI, Wanfang, and CBM to collect clinical trials of traditional chemotherapy combined with pembrolizumab (experimental group) compared to traditional chemotherapy combined with placebo (control group) or paclitaxel combined with pembrolizumab (experimental group) compared to paclitaxel combined with placebo (control group). The search period was from database establishment to April 1, 2023. After screening literature, extracting data, and

基金项目: 内蒙古自治区人民医院院内基金项目(2020YN15)。

作者简介: 侯斯琦, 女, 硕士研究生, 研究方向: 临床药学。

\*通信作者: 张勇, 男, 硕士, 主任药师, 研究方向: 临床药理及药物临床试验机构管理。

evaluating quality, RevMan 5.3 software was used for statistical analysis and sensitivity analysis. **Results** A total of 1 509 patients were included in 3 articles. The outcome indicators, which were grade 3~5 adverse events in the trials, mainly included diarrhea, neutropenia, anemia, fatigue, and skin reactions. The meta-analysis results showed that there was no statistically significant difference in the incidence of grade 3~5 adverse events between the experimental group and the control group, including diarrhea ( $RR=1.83$ , 95%  $CI$ : 0.81~4.12,  $P=0.15$ ), neutropenia ( $RR=1.03$ , 95%  $CI$ : 0.88~1.20,  $P=0.73$ ), anemia ( $RR=1.20$ , 95%  $CI$ : 0.92~1.55,  $P=0.18$ ), and skin reactions ( $RR=3.14$ , 95%  $CI$ : 0.28~35.41,  $P=0.35$ ). In terms of fatigue incidence, there was a statistically significant difference between the experimental group and the control group ( $RR=2.21$ , 95%  $CI$ : 1.03~4.76,  $P=0.04$ ). The incidence rate of fatigue was 3.4% in the experimental group, but it was 1.3% in the control group. **Conclusion** In terms of common adverse events, the use of pembrolizumab may increase the probability of fatigue in patients, but in terms of overall incidence of adverse events and other common adverse events, it does not increase the risk of adverse events in patients. It has acceptable safety and is well tolerated in ETNBC patients.

**Keywords:** Pembrolizumab; Early triple-negative breast cancer; Safety; Systematic review

## 0 前言

2022 年 2 月,国家癌症中心发布了新一期全国癌症统计数据,我国每年新增乳腺癌患者约 42 万人,平均每 76 秒就有 1 例确诊,乳腺癌已成为中国女性高发恶性肿瘤之一,且发病人群逐渐年轻化<sup>[1]</sup>。三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)是乳腺癌中最具侵袭性的亚型<sup>[2]</sup>。与其他类型的乳腺癌相比,TNBC 远处转移风险更高,愈后更差,且对常规的内分泌治疗及靶向治疗并不敏感,目前除系统的放化疗外,尚无其他更佳的治疗方法。

近年来,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)成为肿瘤治疗的关注焦点,包括细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)抑制剂、程序性死亡受体 1(programmed death-1, PD-1)/程序性死亡受体配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)抑制剂等,能够改善肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocyte, TIL)的细胞毒性和增殖能力。与其他乳腺癌亚型相比,一些独有的特征使得 TNBC 更有可能对免疫疗法产生反应<sup>[3]</sup>。第一,TNBC 有更多的 TILs,这与其对 ICIs 的反应更好有关<sup>[4]</sup>,而且高水平的 TILs 与早期 TNBC 的预后改善有关<sup>[5]</sup>;第二,TNBC 在肿瘤和免疫细胞上都有较高的 PD-L1 表达水平<sup>[6-7]</sup>,为 ICIs 提供了直接的靶标;第三,TNBC 有大量的非同义突变<sup>[8]</sup>,这些突变产生了肿瘤特异性新抗原,激活新抗原特异性 T 细胞,从而产生抗肿瘤免疫反应,而这又可以通过 ICIs 进行加强<sup>[9]</sup>。这些新的发现为 TNBC 免疫治疗提供了新的理论基础,也提示阻断 PD-1/PD-L1 通路蛋白可能对 TNBC 的早期诊断和治疗效果评价有一定的临床价值。

2022 年 11 月 9 日,默沙东宣布 PD-1 抑制剂帕

博利珠单抗(pembrolizumab)在中国获批第十项适应症,用于治疗 PD-L1 高表达的早期三阴性乳腺癌(early triple-negative breast cancer, ETNBC)患者<sup>[10]</sup>。本研究拟通过对帕博利珠单抗治疗 ETNBC 的临床试验进行 Meta 分析,探讨其用药的安全性,为临床实践提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索

计算机检索 PubMed、Web of science、Cochrane 数据库、Embase、ClinicalTrials.gov、中国知网、万方数据和 中国生物医学文献数据库(China Biology Medicine, CBM)。检索策略:主题词与自由词结合。中文数据库检索策略:“早期三阴性乳腺癌”AND (“帕博利珠单抗”OR“可瑞达”OR“K 药”);外文数据库检索策略:(“early triple negative breast cancer”OR “ETNBC”) AND (“pembrolizumab” OR “SCH-900475” OR “lambrolizumab” OR “keytrude” OR “MK-3475”)。检索时间均为从建库至 2023 年 4 月 1 日。

### 1.2 纳入标准

**1.2.1 研究类型** 已公开发表的文章。

**1.2.2 研究对象** 确诊 TNBC 且处于早期阶段的患者,分期标准参照《Tumor Node Metastasis》<sup>[11]</sup>指南。

**1.2.3 干预措施** (1)对照组为安慰剂联合传统化疗或紫杉醇联合传统化疗。(2)试验组为在对照组基础上联合使用帕博利珠单抗。

**1.2.4 结局指标** 安全性指标,主要为 3~5 级不良事件(adverse event, AE)。

### 1.3 排除标准

研究排除了所有与研究问题无关的病例报告、临床前研究、综述和荟萃分析。

### 1.4 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者按照纳入与排除标准对文献进行筛选及信息提取,如出现分歧,则通过第 3 位研究者协助解决。信息提取内容包括:第一作者姓名、文献发表年份、样本量、试验对象一般特征、研究类型、干预措施、结局指标和文献质量评价。

### 1.5 纳入研究的质量评价

由 2 名研究者独立评价纳入研究的偏倚风险。偏倚风险评价采用 Cochrane 手册 5.3.0 推荐的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)偏倚风险评价工具,若有差异,则通过第三方讨论或裁决解决。

### 1.6 统计学方法

采用 RevMan 5.3 软件进行统计学分析。不良事件发生率根据风险比(risk ratio, RR)进行评估,区间估计采用 95% 置信区间(confidence interval, CI)。通过  $I^2$  和  $\chi^2$  检验评估异质性,若各研究间统计学异质性较小( $P>0.1$ ,  $I^2\leq 50\%$ ),采用固定效应模型;反之,则采用随机效应模型。如异质性过大,使用描述性分析。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程及结果

共检索到相关文献 819 篇,EndNote 去重后,按照纳入与排除标准阅读题目、摘要和全文后,纳入文献 351 篇;进一步阅读全文,排除不符合纳入标准的文献 348 篇,最终纳入 3 篇文献,均为随机对照试验(图 1)。

### 2.2 纳入研究的基本特征

本研究共纳入 3 篇文献<sup>[12-14]</sup>,总样本量为 1 509

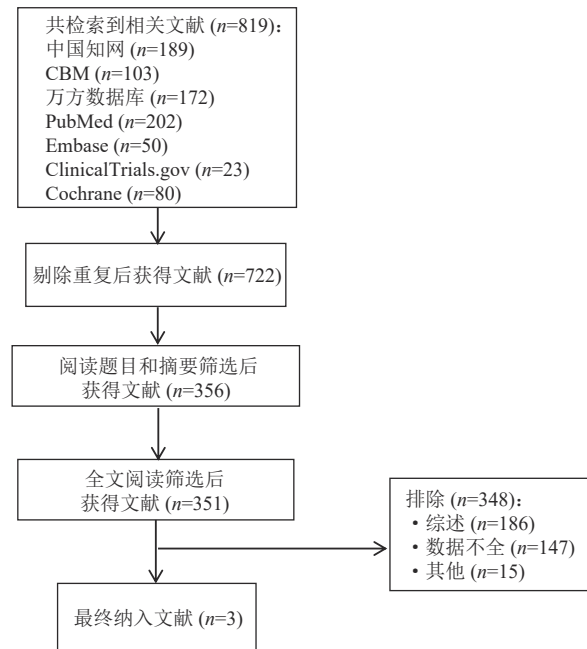


图 1 文献筛选流程图

Fig. 1 Flow diagram for selection of studies

例。试验组的治疗措施为帕博利珠单抗联合传统化疗或帕博利珠单抗联合紫杉醇,对照组的治疗措施为安慰剂联合传统化疗或安慰剂联合紫杉醇,且两组患者治疗前基线资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )(表 1)。

### 2.3 偏倚风险

Nanda 等<sup>[12]</sup>报告了所有预先指定的结果,且随机分组采用中央交互式语音应答系统,偏倚风险较低;Schmid 等<sup>[13]</sup>的 Keynote-522 研究采用中央交互式语音应答系统和网络应答系统随机分组,偏倚风险较低;Hattori 等<sup>[14]</sup>采用了随机双盲法,偏倚风险较低(图 2)。

表 1 纳入研究的基本特征

Tab. 1 Baseline characteristics of the included studies

纳入研究	研究类型	样本量		干预措施		结局指标
		试验组	对照组	试验组	对照组	
Nanda <sup>[12]</sup> 2020	RCT	69	181	传统化疗联合 200 mg 帕博利珠单抗	传统化疗联合 200 mg 安慰剂	①②③④⑤⑥
Schmid <sup>[13]</sup> 2022	RCT	783	389	传统化疗联合 200 mg 帕博利珠单抗	传统化疗联合 200 mg 安慰剂	①②③④⑤⑥
Hattori <sup>[14]</sup> 2023	RCT	61	26	紫杉醇联合 200 mg 帕博利珠单抗	紫杉醇联合 200 mg 安慰剂	①②③④⑤⑥

注:①3~5 级 AEs 发生总数;②腹泻发生数;③中性粒细胞减少症发生数;④贫血发生数;⑤疲乏发生数;⑥皮肤反应发生数。

Note:① The total number of grade 3~5 AEs; ② The number of diarrhea; ③ The number of neutropenia; ④ The number of anemia; ⑤ The number of fatigue; ⑥ The number of skin reactions.

### 2.4 帕博利珠单抗治疗 ETNBC 的安全性分析结果

3 项研究<sup>[12-14]</sup>均报告了 3~5 级 AEs 发生率,涉及

1 509 例患者,纳入研究间异质性较大( $I^2=94\%$ ,  $P<0.000 01$ ),故采用随机效应模型进行 Meta 分析。结

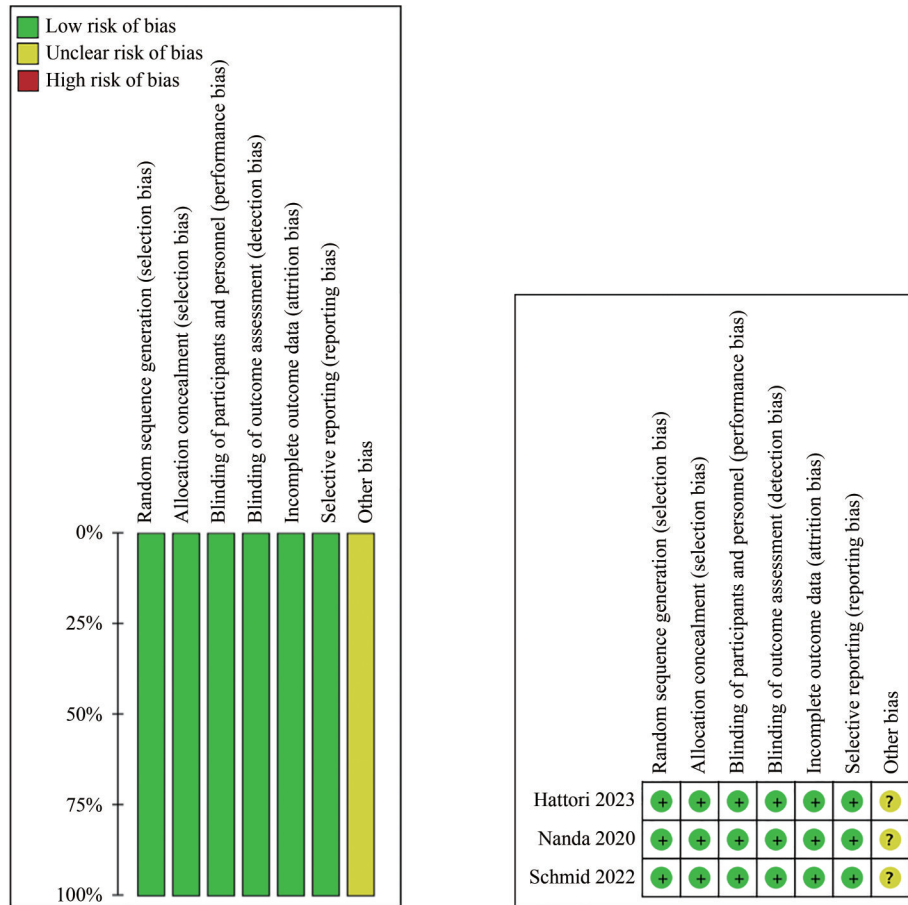


图 2 纳入研究的质量评价结果  
 Fig. 2 Quality assessment of the included studies

果显示, 试验组患者 3~5 级 AEs 发生率与对照组比较, 差异无统计学意义 ( $RR=1.50$ , 95%  $CI$ : 0.95~2.38,  $P=0.08$ ) (图 3)。采用逐一排除法分析异质性来源, 发现去除文献 [12] 后, 剩余 2 篇文献<sup>[13-14]</sup> 研究间异质性减小 ( $I^2=0\%$ ,  $P=0.67$ )。异质性来源可能的原因为: (1) 文献 [12] 中试验组与对照组患者例数差距过大; (2) 文献 [12] 中 AEs 发生例数偏少。

本研究进一步分析了包括腹泻、中性粒细胞减少症、贫血、疲乏和皮肤反应在内的 3~5 级 AEs 的

发生率。结果显示, 对于 3~5 级腹泻的发生率, 3 项研究间异质性较小 ( $I^2=0\%$ ,  $P=0.53$ ), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 试验组 3~5 级腹泻的发生率与对照组比较, 差异无统计学意义 ( $RR=1.83$ , 95%  $CI$ : 0.81~4.12,  $P=0.15$ ) (图 4)。

对于 3~5 级中性粒细胞减少症的发生率, 3 项研究间异质性较小 ( $I^2=0\%$ ,  $P=0.75$ ), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示, 试验组 3~5 级中性粒细胞减少症的发生率与对照组比较, 差异无统计学

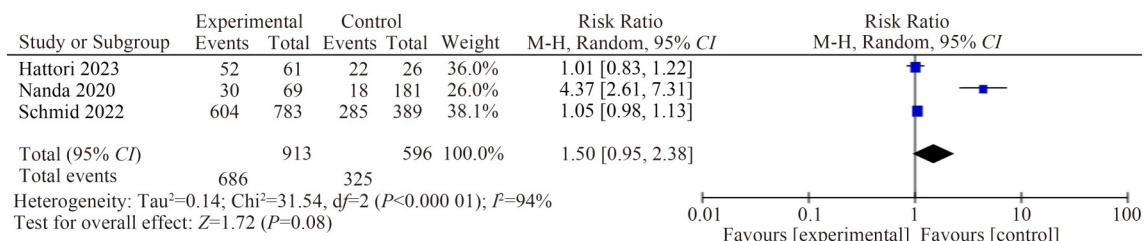


图 3 帕博利珠单抗治疗 ETNBC 3~5 级 AEs 发生率 Meta 分析森林图  
 Fig. 3 Meta analysis forest chart of the incidence of 3~5 grade AEs of ETNBC treated with pabrolizumab



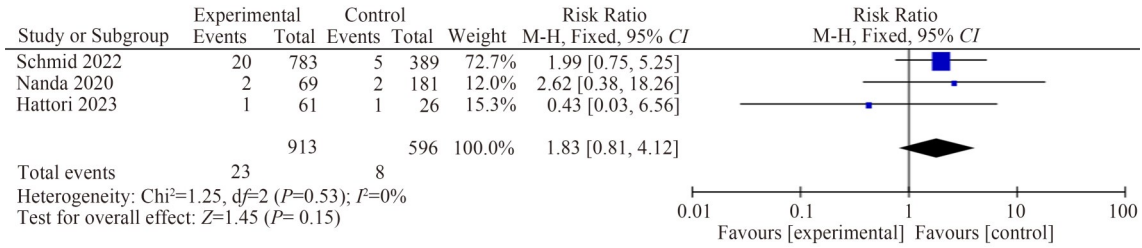


图4 帕博利珠单抗治疗ETNBC 3~5级腹泻发生率Meta分析森林图

Fig. 4 Meta analysis forest chart of the incidence of 3~5 grade diarrhea in ETNBC treated with pabalizumab

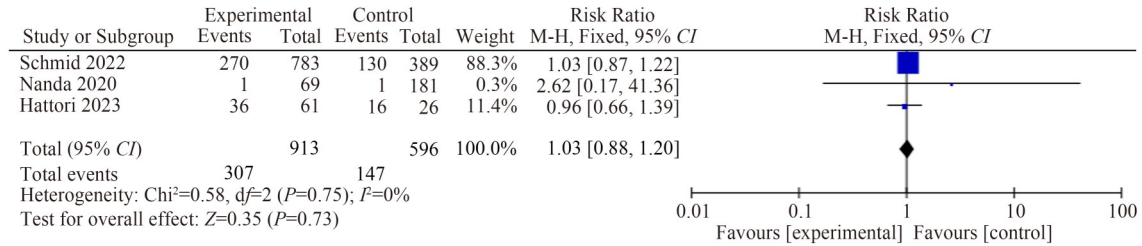


图5 帕博利珠单抗治疗ETNBC 3~5级中性粒细胞减少症发生率Meta分析森林图

Fig. 5 Meta analysis forest chart of the incidence of 3~5 grade neutropenia in ETNBC treated with pabalizumab

意义( $RR=1.03, 95\% CI: 0.88\sim 1.20, P=0.73$ )(图5)。

对于3~5级贫血的发生率,3项研究间异质性较小( $I^2=0\%, P=0.98$ ),故采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,试验组患者3~5级贫血的发生率与对照组比较,差异无统计学意义( $RR=1.20, 95\% CI: 0.92\sim 1.55, P=0.18$ )(图6)。

对于3~5级疲乏的发生率,3项研究间异质性较小( $I^2=0\%, P=0.38$ ),故采用固定效应模型进行Meta

分析。结果显示,试验组患者3~5级疲乏的发生率与对照组比较,差异有统计学意义( $RR=2.21, 95\% CI: 1.03\sim 4.76, P=0.04$ )(图7)。

对于3~5级皮肤反应的发生率,3项研究间异质性较大( $I^2=65\%, P=0.06$ ),故采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,试验组患者3~5级皮肤反应的发生率与对照组比较,差异无统计学意义( $RR=3.14, 95\% CI: 0.28\sim 35.41, P=0.35$ )(图8)。采用逐一排除法

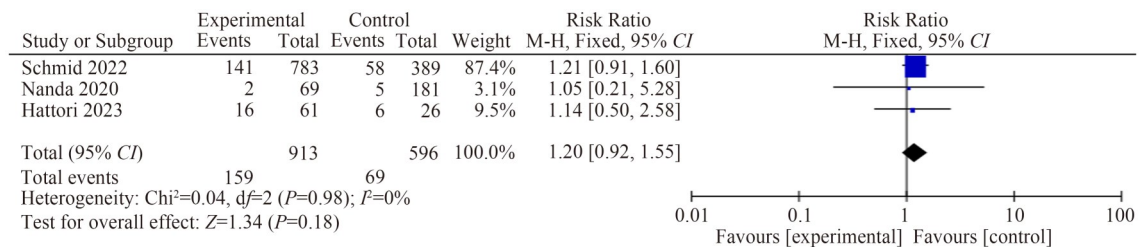


图6 帕博利珠单抗治疗早期三阴性乳腺癌3~5级贫血发生率Meta分析森林图

Fig. 6 Meta analysis forest chart of the incidence of 3~5 grade anemia in ETNBC treated with pabalizumab

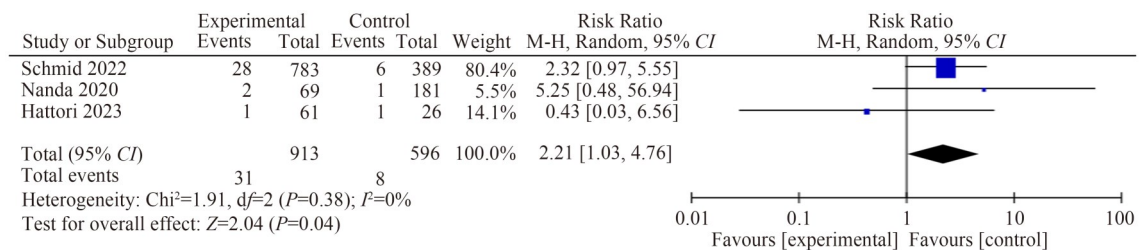


图7 帕博利珠单抗治疗ETNBC 3~5级疲乏发生率Meta分析森林图

Fig. 7 Meta analysis forest chart of the incidence of 3~5 grade fatigue in ETNBC treated with pabalizumab

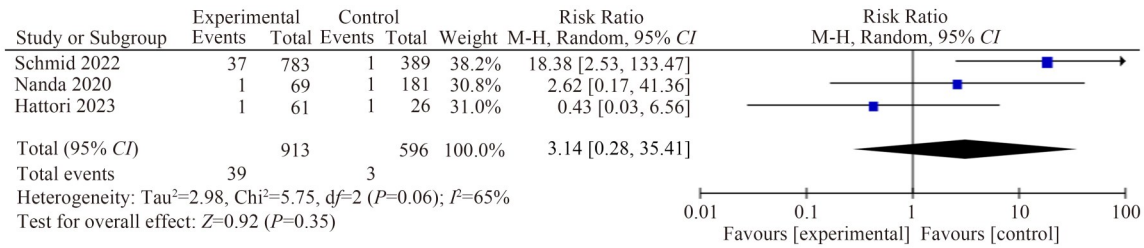


图 8 帕博利珠单抗治疗 ETNBC 3~5 级皮肤反应发生率 Meta 分析森林图

Fig. 8 Meta analysis forest chart of the incidence of 3~5 grade skin reactions in ETNBC treated with pabrolizumab

分析异质性来源,发现去除文献[13]后,剩余2篇文章<sup>[12, 14]</sup>研究间异质性较小( $I^2=0\%$ ,  $P=0.36$ )。分析异质性来源的可能原因为:(1)文献[13]中的样本量远大于其他研究;(2)皮肤反应受日常生活影响较大。

### 3 讨论

TNBC 的治疗具有挑战性,近年来,化疗联合 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗 TNBC 开始得到应用。本研究纳入的3篇文章报告了患者接受传统化疗联合帕博利珠单抗或紫杉醇联合帕博利珠单抗治疗 ETNBC 的研究,涉及1 509 例患者,评估了传统化疗联合帕博利珠单抗及紫杉醇联合帕博利珠单抗治疗 ETNBC 的安全性,有望为 ETNBC 的临床治疗提供指导意见。

Schmid 等<sup>[13]</sup>的 Keynote-522 研究显示,帕博利珠单抗联合化疗最常见的3~5级 AEs 是中粒细胞减少症(34.5%)和贫血(18.0%),与化疗相关的常见 AEs 相当<sup>[15-16]</sup>,另外,皮肤反应的发生率也较高(6.0%)。Nanda 等<sup>[12]</sup>研究显示,应用帕博利珠单抗联合化疗的患者最常见的 AEs 是腹泻(7.2%)、贫血(7.2%)和疲乏(7.2%),并无关于皮肤反应的报道;而单独接受化疗的患者中,贫血(5.5%)和腹泻(2.2%)更为常见。此外,Hattori 等<sup>[13]</sup>的研究显示,应用紫杉醇联合帕博利珠单抗治疗的患者中性粒细胞减少症(59.0%)和贫血(26.2%)的发生率较高,其他 AEs 还包括白细胞计数下降(49%)和血小板计数下降(10%)。综上所述,帕博利珠单抗联合化疗可能导致一系列 AEs,主要表现为腹泻、中性粒细胞减少症、贫血、疲乏及皮肤反应。

本研究对5种常见 AEs 进行了 Meta 分析,结果显示,无论是化疗联合帕博利珠单抗还是紫杉醇联合帕博利珠单抗,试验组患者3~5级腹泻、中性粒细胞减少症、贫血及皮肤反应的发生率与对照组比

较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );而试验组患者3~5级疲乏的发生率与对照组比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),其中试验组患者疲乏发生率为3.4%,对照组疲乏发生率为1.3%,提示加用帕博利珠单抗可能增加患者发生疲乏的概率。

此外,帕博利珠单抗单药治疗在 ETNBC 患者中表现出良好的耐受性,3级以上 AEs 的发生率为9.5%~19%<sup>[17-19]</sup>,这与其他 ICI 单药治疗 TNBC<sup>[20]</sup>和帕博利珠单抗治疗其他实体肿瘤<sup>[21-22]</sup>的结果一致。此外,帕博利珠单抗与化疗联合使用时,AEs 也主要由化疗引起<sup>[23]</sup>。综上所述,帕博利珠单抗单药治疗在 ETNBC 患者中表现出良好的耐受性,当与紫杉醇或化疗联合使用时,可能会增加患者发生疲乏的概率。

### 4 局限性

本研究的主要局限性是纳入的 RCT 数量有限及针对疾病的不同阶段采用的治疗方案不同。但本系统评价提供了帕博利珠单抗不同治疗方案治疗 ETNBC 的安全性信息,为未来使用帕博利珠单抗治疗 ETNBC 的安全性提供了强有力的证据。

### 5 结论

在常见 AEs 方面,帕博利珠单抗可能会增加患者发生疲乏的概率,但并不会增加总体 AEs 及其他常见 AEs 的风险,具有可接受的安全性,在 ETNBC 患者中耐受性良好。然而,仍需要更多帕博利珠单抗相关大型多中心、随机、双盲试验来证实这些结果,并且需要开展更多帕博利珠单抗与紫杉醇等不同组合的试验。

### 参考文献

- [1] ZHENG R S, ZHANG S W, SUN K X, et al. Cancer statistics in China, 2016 [J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2023, 45(3): 212-220. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20220922-00647.
- [2] SUKUMAR J, GAST K, QUIROGA D, et al. Triple-negative

- breast cancer: promising prognostic biomarkers currently in development [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2021, 21(2): 135–148. DOI: 10.1080/14737140.2021.1840984.
- [3] TORRES E T R, EMENS L A. Emerging combination immunotherapy strategies for breast cancer: dual immune checkpoint modulation, antibody–drug conjugates and bispecific antibodies [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2022, 191(2): 291–302. DOI: 10.1007/s10549-021-06423-0.
- [4] HARTKOPF A D, TARAN F A, WALLWIENER M, et al. PD-1 and PD-L1 immune checkpoint blockade to treat breast cancer [J]. *Breast Care*, 2016, 11(6): 385–390. DOI: 10.1159/000453569.
- [5] PLANES-LAINE G, ROCHIGNEUX P, BERTUCCI F, et al. PD-1/PD-L1 targeting in breast cancer: the first clinical evidences are emerging. A literature review [J]. *Cancers*, 2019, 11(7): 1033. DOI: 10.3390/cancers11071033.
- [6] XU L, ZHANG Y, TIAN K, et al. Apigenin suppresses PD-L1 expression in melanoma and host dendritic cells to elicit synergistic therapeutic effects [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 261. DOI: 10.1186/s13046-018-0929-6.
- [7] BARSOUM I B, SMALLWOOD C A, SIEMENS D R, et al. A mechanism of hypoxia-mediated escape from adaptive immunity in cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(3): 665–674. DOI: 10.1158/0008-5472.
- [8] FENG J, YANG H, ZHANG Y, et al. Tumor cell-derived lactate induces TAZ-dependent upregulation of PD-L1 through GPR81 in human lung cancer cells [J]. *Oncogene*, 2017, 36(42): 5829–5839. DOI: 10.1038/ncr.2017.188.
- [9] QIN G, WANG X, YE S B, et al. NPM1 upregulates the transcription of PD-L1 and suppresses T cell activity in triple-negative breast cancer [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1669. DOI: 10.1038/s41467-020-15364-z.
- [10] 默沙东. 默沙东 PD-1 抑制剂可瑞达® 在华获批三阴性乳腺癌治疗新适应证首个在华获批治疗早期高危三阴性乳腺癌患者的肿瘤免疫治疗药物, 开启乳腺癌免疫治疗新时代 [EB/OL]. (2022-11-09) [2023-08-21]. [https://www.msdschina.com.cn/company\\_news\\_2022-11-09](https://www.msdschina.com.cn/company_news_2022-11-09).
- [11] SAWAKI M, SHIEN T, IWATA H. TNM classification of malignant tumors (Breast Cancer Study Group) [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2019, 49(3): 228–231. DOI: 10.1093/jjco/hyy182.
- [12] NANDA, 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. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.6650.
- [13] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa2112651.
- [14] HATTORI M, MASUDA N, TAKANO T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in Japanese patients with triple-negative breast cancer: results from KEYNOTE-355 [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(9): 10280–10293. DOI: 10.1002/cam4.5757.
- [15] HASSETT M J, O'MALLEY A J, PAKES J R, et al. Frequency and cost of chemotherapy-related serious adverse effects in a population sample of women with breast cancer [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2006, 98(16): 1108–1117. DOI: 10.1093/jnci/djj305.
- [16] SHAH A N, FLAUM L, HELENOWSKI I, et al. Phase II study of pembrolizumab and capecitabine for triple negative and hormone receptor-positive, HER2-negative endocrine-refractory metastatic breast cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000173. DOI: 10.1136/jitc-2019-000173.
- [17] ADAMS S, LOI S, TOPPMEYER D, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously untreated, PD-L1-positive, metastatic triple-negative breast cancer: cohort B of the phase II KEYNOTE-086 study [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(3): 405–411. DOI: 10.1093/annonc/mdy518.
- [18] 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]. *Ann Oncol*, 2019, 30(3): 397–404. DOI: 10.1093/annonc/mdy517.
- [19] CORTÉS J, LIPATOV O, IM S A, et al. KEYNOTE-119: phase III study of pembrolizumab (pembro) versus single-agent chemotherapy (chemo) for metastatic triple negative breast cancer (mTNBC) [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30: v859–v860. DOI: 10.1093/annonc/mdz394.010.
- [20] EMENS L A, CRUZ C, EDER J P, et al. Long-term clinical outcomes and biomarker analyses of atezolizumab therapy for patients with metastatic triple-negative breast cancer: a phase I study [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(1): 74–82. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.4224.
- [21] NISHIO S, MATSUMOTO K, TAKEHARA K, et al. Pembrolizumab monotherapy in Japanese patients with advanced ovarian cancer: Subgroup analysis from the KEYNOTE-100 [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(4): 1324–1332. DOI: 10.1111/cas.14340.
- [22] MOK T S K, WU Y L, KUDABA I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2019, 393(10183): 1819–1830. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7.
- [23] HO A Y, BARKER C A, ARNOLD B B, et al. A phase 2 clinical trial assessing the efficacy and safety of pembrolizumab and radiotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer [J]. *Cancer*, 2020, 126(4): 850–860. DOI: 10.1002/cncr.32599.

校稿: 刘颖 李征

本文引用格式: 侯斯琦, 张勇, 张春霞. 帕博利珠单抗治疗早期三阴性乳腺癌患者的安全性系统评价[J]. 肿瘤药学, 2024, 14(1): 93–99. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.01.15.

Cite this article as: HOU Siqi, ZHANG Yong, ZHANG Chunxia. The safety of pembrolizumab in the treatment of early triple-negative breast cancer patients: a systematic review[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(1): 93–99. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.01.15.