

乳腺癌免疫检查点抑制剂研究进展*

张佳 综述 李宏江 审校

(四川大学华西医院乳腺外科, 四川 成都 610041)

【摘要】 乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤, 严重威胁着女性的身心健康, 随着对肿瘤发生进展和转移分子机制探索的不断深入, 免疫治疗逐渐成为乳腺癌的新型治疗手段, 其中免疫检查点抑制剂是研究较广泛的一类药物, 包括 PD-1/PD-L1 抑制剂和 CTLA-4 抗体等, 单药免疫检查点抑制剂可改善乳腺癌患者临床结局, 但作用相对较小, 联合免疫检查点抑制剂与化疗、放疗、靶向治疗、疫苗及 PARP 抑制剂等可增强乳腺癌患者对免疫治疗的反应, 但目前缺乏能够准确预测疗效的免疫生物标志物, 因此, 需要更多更深入的研究来探索更有效的联合治疗方案及免疫生物标志物, 本文就乳腺癌免疫检查点抑制剂的机制、疗效和安全性等方面的研究进展做一综述。

【关键词】 免疫检查点抑制剂; 乳腺癌; PD-1/PD-L1; CTLA-4; 联合治疗; 免疫生物标志物

【中图分类号】 R737.9 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2021. 11. 031

Progress in immunotherapy for breast cancer

ZHANG Jia Reviewing LI Hongjiang Checking

(Department of Breast Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 Breast cancer is the most common malignant tumor in women all over the world, which is a serious threat to women's physical and mental health. with the in-depth exploration of the molecular mechanism of tumorigenesis and metastasis, immunotherapy has gradually become a new treatment for breast cancer, among which immunotherapy inhibitors are widely studied, including PD-1/PD-L1 inhibitors and CTLA-4 antibodies. Single immune checkpoint inhibitors can improve the clinical outcome of breast cancer patients, but the effect is relatively small. The combination of immunotherapy inhibitors with chemotherapy, radiotherapy, targeted therapy, vaccines and PARP inhibitors can enhance the response of breast cancer patients to immunotherapy, but there is a lack of immune biomarkers that can accurately predict the curative effect. More and more in-depth studies are needed to explore more effective combination therapy and immune biomarkers. This article reviews the mechanism, efficacy and safety of breast cancer immune checkpoint inhibitors.

【Key words】 Immune checkpoint inhibitor; Breast cancer; PD-1/PD-L1; CTLA-4; Combination therapy; Immune biomarker

乳腺癌作为女性群体中发病率最高的恶性肿瘤, 严重威胁着人类健康, 预计未来五年, 我国乳腺癌患者将高达 250 万^[1], 随着医学的发展, 早期乳腺癌患者 5 年生存率大幅度提高, 但是整体而言, 乳腺癌的治疗情况并不乐观。越来越多研究表明免疫系统在乳腺癌的进展、转移以及控制方面发挥重要作用^[2-3], 为免疫治疗在乳腺癌中的应用提供理论依据。程序性死亡受体 1(programmed death receptor-1, PD-1)与程序性死亡配体 1(programmed death ligand-1, PD-L1)和细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4,

CTLA-4)是已知的乳腺癌重要免疫检查点, 抑制上述免疫检查点的 PD-1/ PD-L1 抑制剂及 CTLA-4 抗体是乳腺癌免疫治疗的主要策略, 随着多种免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)的获批, 乳腺癌免疫治疗的研究取得较大的进展, 本文就 PD-1/PD-L1 抑制剂及 CTLA-4 抗体的研究进展加以综述。

1 乳腺癌患者从免疫治疗获益的可能性

免疫系统在机体中发挥免疫防御、免疫监视及免疫自稳的作用^[4], 免疫治疗便是通过调节患者的免疫系统来发挥抗肿瘤作用的, 以往乳腺癌不被视为一种高度免疫原性肿瘤^[5], 与乳腺癌基因突变率偏低以及致肿瘤新抗原形成能力有限相关^[6]。但越来越多的研究结果证实乳腺癌和免疫系统之间的关系密

基金项目: 四川省科技厅项目(2017SZ0065)

通信作者: 李宏江, E-mail: lihongjiang@sohu.com

不可分:Turajlic S 等指出与其他类型乳腺癌相比三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)存在较高基因突变率,基因突变的增多可引起肿瘤相关抗原量增加^[7],使免疫系统有更大的可能性识别并抗肿瘤,此研究从基因层面阐明 TNBC 从免疫治疗获益的可能性。对于人类表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)阳性乳腺癌患者,Knudson 等^[8]指出此类患者在接受曲妥珠单抗治疗的同时,会出现 T 细胞增多及抗 HER2 反应增强的现象,为免疫治疗和 HER-2 靶向治疗的联合提供理论支持。有临床实验指出,激素受体阳性乳腺癌患者在内分泌治疗的同时接受 ICI 可表现出免疫抑制细胞减少的趋势^[9],这一结论反映出激素受体阳性乳腺癌从免疫治疗中获益的可能性,综合上述研究,可认为各型乳腺癌均可能从免疫治疗中获益。

2 免疫检查点

2.1 PD-1/PD-L1 抑制剂在乳腺癌中的作用

2.1.1 PD-1 与 PD-L1 作用机制 PD-1/PD-L1 是一组重要的免疫检查点分子,其中 PD-1 在免疫细胞中广泛表达,而 PD-L1 除表达于免疫细胞外还广泛表达于多种恶性肿瘤细胞,其中包括乳腺癌^[10]。PD-1 是一种跨膜蛋白,其胞外段有免疫受体酪氨酸的抑制基序(immune receptor tyrosine inhibitory motif, ITIM)和免疫受体酪氨酸开关基序(immune receptor tyrosine switching motif, ITSM),胞内段包含酪氨酸激活域^[11]。PD-1 与 PD-L1 结合后,可吸附并激活酪氨酸磷酸酶,最终使 PD-1 胞浆内段的酪氨酸磷酸化(P),妨碍后序 T 细胞信号通路如 PI3K-Akt-mTOR 和 Ras-MEK-ERK 等的激活,最终抑制 T 细胞的正常细胞循环、新陈代谢等^[11],达到免疫抑制的作用。正常情况下,PD-1 与配体结合可减少免疫反应对周围组织的损伤,早期 Nishimura H 等^[12]发现 PD-1 缺陷的 C57BL/6 老年小鼠会出现免疫毒性的肾小球肾炎和关节炎,证实了 PD-1/PD-L1 的免疫检查点作用。肿瘤细胞正是利用了机体的保护性免疫抑制机制,来逃避免疫系统破坏。具体作用过程可概括为:T 细胞与抗原结合后,T 细胞中 PD-1 被诱导表达,同时免疫细胞产生多种炎症因子如 γ 干扰素等,诱导肿瘤细胞表达 PD-L1^[13],这一过程属于肿瘤细胞的适应性免疫抑制,除此之外,肿瘤细胞在无外界炎症因子诱导的情况下,也可依靠突变的基因来表达 PD-L1 等免疫抑制物,这归属于肿瘤的固有免疫抑制^[14],在肿瘤的免疫耐受中同样发挥重要作用。肿瘤表达的 PD-L1 与 PD-1 结合,妨碍 T 细胞作用,抑制机体免疫功能,最终肿瘤得以发生进展。了解 PD-1/PD-L1 作用的内在机制对发展免疫治疗药物以及发现相关免疫生物标志物具有重要意义。

2.1.2 阿特珠单抗(Atezolizumab) 阿特珠单抗是人源化 IgG1 单克隆抗体,产自中国仓鼠卵巢细胞,可与 PD-L1 特异性结合,从而阻止 PD-1 与 PD-L1 的结合^[15],属于 PD-L1 抑制剂。某研究评估了阿特珠单抗对转移性三阴性乳腺癌(mTNBC)患者的疗效^[16],结果表明 PD-L1 高表达组患者总反应率(Overall response rate, ORR)高于 PD-L1 低表达组,同时该研究指出肿瘤浸润淋巴细胞(Tumor infiltrates lymphocytes, TILs)或 CD8⁺ T 细胞高表达的患者对阿特珠单抗表现

出更好的治疗效果。在治疗时机方面,该研究认为先前未接受化疗的 TNBC 患者可能对 PD-L1 抑制剂更灵敏。本研究在证明 ICI 对乳腺癌治疗有效的同时,也表明了 TILs、CD8⁺ 细胞、PD-L1 等预测免疫治疗疗效以及评估患者预后的可能性。

2.1.3 阿维鲁单抗(Avelumab) 阿维鲁单抗是 PD-L1 抗体中的一种^[17],可抑制多种肿瘤细胞的生长^[18],其中 JAVELIN 研究评估阿维鲁单抗治疗局部复发或转移性乳腺癌的效果,结果显示:在 TNBC 亚组中,患者的 ORR 及疾病控制率(Disease control rate, DCR)均高于其他亚组,表明 TNBC 患者从阿维鲁单抗治疗中获益相对明显。按 PD-L1 表达水平分组来评估阿维鲁单抗疗效时,PD-L1 高表达组患者在部分缓解率(partial response, PR)方面显现出明显优势。同时该研究指出接受阿维鲁单抗治疗的大部分患者仅出现轻低度的不良反应(adverse effects, AEs)^[19]。研究结果最终说明阿维鲁单抗对 PD-L1 高表达的三阴性乳腺癌患者表现出较好的治疗效果,为单药 ICI 治疗乳腺癌提供新的思路。

2.1.4 派姆单抗(Pembrolizumab) 派姆单抗是 PD-1 单克隆抗体,KEYNOTE-012^[20]研究评估了派姆单抗对多种实体肿瘤的疗效,其中包括晚期 TNBC,结果表明派姆单抗对 TNBC 疗效尚可,尤其在 PD-L1 表达水平较高的 TNBC 患者中。在 KEYNOTE-012 研究的基础上,KEYNOTE-086 研究优化了患者分组,分别评估派姆单抗对 PD-L1 阳性 mTNBC(B 组)患者^[21]以及对 PD-L1 表达情况不明的 mTNBC(A 组)患者^[22]的疗效,结果显示 B 组患者 ORR 为 21.4%,A 组患者 ORR 为 5.3%,且在 A 组患者中,对派姆单抗有反应的大多数为 PD-L1 阳性 TNBC,提示 PD-L1 表达量对 ICI 疗效的预测作用。在安全性方面,上述研究中派姆单抗相关不良发应大多为疲乏、恶心、轻度甲状腺功能减退及腹泻等。

2.2 CTLA-4/CTLA-4 抗体在乳腺癌中的应用

2.2.1 CTLA-4/CD28 作用机制 早在 1995 年 Tivol 等^[23]指出细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)基因敲除小鼠体内会出现免疫过度激活,过度激活的免疫系统误伤体内正常细胞、组织器官等,最终引起小鼠死亡,这一研究显著证明了 CTLA-4 在维持免疫耐受方面的重要作用。CTLA-4,又名 CD152,表达于 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞,与 T 细胞表面的协同刺激分子受体(CD28)具有高度的同源性,天然和静止状态的 T 细胞表面只表达 CD28,然而当 T 细胞被抗原激活后,反馈免疫抑制系统也被激活:CTLA-4 快速从 T 细胞内移动至细胞表面与 CD28 竞争结合 CD80、CD86 等配体,减弱 CD28 的协同刺激作用,从而发挥免疫抑制作用,除此之外,CTLA-4 调控的反向内吞作用可以使 CD80、CD86 从细胞表面内吞致胞内^[24],从而 CD28 的配体数量减少,CD28 协同免疫作用被抑制,最终实现机体免疫抑制。除此之外,CTLA-4 介导的磷酸化酶的激活可抑制 CD28 诱导的丝氨酸/苏氨酸激酶信号通路,使 CD28 活性减弱,从而抑制 T 细胞作用,其余相关机制仍处于研究中。1996 年,Leach 等在小鼠模型实验中发现抑制 CTLA-4 后,小鼠体内肿瘤体积呈缩小趋势^[25],进一步说明 CTLA-4 在肿瘤免疫耐受中的作用,开启了后续对 CTLA-4 及 CTLA-4 抗体的研究。

2.2.2 Tremelimumab Tremelimumab 是一种人 IgG2 单克隆 CTLA4 抗体,用于治疗各种癌症。Vonderheide 等^[26]设计的研究中,tremelimumab 与依西美坦结合用于激素受体阳性晚期乳腺癌,约 42% 患者疾病稳定维持时间超过 12 周,且几乎所有患者在接受 tremelimumab 治疗后外周血中 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞出现增加趋势,该研究在细胞水平上,体现出了 CTLA-4 抗体治疗乳腺癌的有效性,同时提示免疫治疗与芳香化酶抑制剂联合用于激素受体阳性乳腺癌患者的可能性。对于晚期转移乳腺癌患者而言,局部放疗是常用的姑息性治疗方式,但放疗相关不良反应是患者终止治疗的常见原因,Jiang 等^[27]设计研究来评估放疗联合 tremelimumab 是否可以在保证疗效的前提下实现放疗剂量的减少,从而提高患者依从性,该研究最终表明晚期乳腺癌对该 CTLA4 抗体表现出较好的耐受性及可观的临床效果,为晚期转移乳腺癌的姑息治疗提供新的思路。

2.2.3 伊匹单抗(Ipilimumab) 伊匹单抗是美国 FDA 批准的第一个用于转移性黑色素瘤的 CTLA-4 抗体。伊匹单抗在乳腺癌中的研究相对较少,但相关研究大都表明此类 CTLA-4 抗体对乳腺癌患者有较好的疗效:McArthur HL 等设计了伊匹单抗单药或冷冻消融术用于早期乳腺癌患者术前治疗的小样本研究^[28]。该研究分为伊匹单抗单药组,冷冻消融术组及联合治疗组,均在乳癌患者术前应用,结果表明各组患者对相应治疗方案均表现为安全可耐受,没有延误预先计划好的手术时机,对外周血免疫细胞进行分析,凡是接受了伊匹单抗治疗的患者均出现 Th1 型细胞因子上调、CD4 和 CD8 细胞增多以及 T 效应细胞/T 调节细胞比值增大的现象,该研究显示出伊匹单抗对乳腺癌患者有一定的治疗作用。

3 ICI 联合其他治疗方案

上述多项研究说明单药 ICIs 对乳腺癌患者具有临床有效性及安全性,但也有不少研究表明单药免疫治疗仅在肿瘤负荷轻、无内脏转移或既往化疗少的人群中才表现出较好的治疗效果^[29],对各种类型乳腺癌患者而言,单一 ICIs 的临床作用相对局限,免疫治疗联合其他治疗的策略逐渐成为乳腺癌免疫治疗研究中的趋势。

3.1 化疗联合 ICIs 多种化疗药物被证明具有促进肿瘤抗原释放的作用,从而促进机体免疫启动及提高机体的免疫应答,多项研究表明 ICIs 联合化疗可以提高疗效^[30-31],除化疗药物种类外,用药剂量及用药时机的不同对免疫治疗也会产生不同的影响^[32-33]。蒽环类药物被认为具有增强肿瘤免疫原性的作用,可能跟其促进肿瘤抗原释放及提呈的作用有关,低剂量环磷酰胺被报道具有对抗免疫抑制细胞的作用^[34]。IMpassion130(NCT02425891)临床试验^[35]评估了白蛋白紫杉醇联合阿特珠单抗对于 mTNBC 患者的安全性及有效性。在随访了 12.9 个月时,阿特珠单抗组 ORR 与安慰剂组相比有统计学意义上的增加(56 vs 45.9%; $P=0.002$),同时,在阿特珠单抗组内,PD-L1 阳性的患者比 PD-L1 阴性的患者有更高的 ORR(58.9 vs 42.6%; $P=0.002$)。指出了阿特珠单抗联合白蛋白紫杉醇可以使 mTNBC 尤其是 PD-L1 高表达的患者获益。当中位随访时间达到 18 个月时,在接受阿特珠单抗治疗的患者中,PD-L1 阳性患者的总生存期(overall survival,OS)明显高于

PD-L1 阴性患者。IMpassion130 试验推动 FDA 批准阿特珠单抗与白蛋白紫杉醇联合用于 mTNBC 患者,阿特珠单抗成为第一个获批用于乳腺癌治疗的 ICIs。2020 年 ESMO 会议报道了该研究最终的 OS 分析,在 PD-L1 阳性人群中,阿特珠单抗联合白蛋白紫杉醇组患者的中位 OS 时间长达 25.4 个月,较安慰剂组患者中位 OS 时间延长 7.5 个月^[36]。在阿特珠单抗获批用于乳腺癌治疗后,多种免疫治疗与化疗联合应用的研究相继开展,其中在 2020 年的 ASCO 会议上,派姆单抗联合艾瑞布林用于 mTNBC 的 ENHANCE 1 研究^[37]更新了最新研究结果,TNBC 患者尤其是 PD-L1 阳性的 TNBC 可从该联合治疗方案中获益。ICON^[38]是第一个联合化疗与双 ICIs 用于转移性 HR+ 乳腺癌患者的随机对照临床研究,当前此研究仍在进行中,有望在发展新型组合疗法的同时,发现更多免疫治疗生物标记物,最终实现基于生物标记物的个性化治疗。

3.2 放疗与 ICI 结合 积累的资料表明,放疗可通过多种途径增强肿瘤免疫^[39],如促进肿瘤抗原的释放来加速效应 T 细胞的激活,以及上调趋化因子和血管黏附分子等的表达来支持 T 细胞向肿瘤的转运等。然而,放疗在免疫方面的作用机制是否与放射治疗剂量和治疗时机有关尚不清楚。一个小样本研究^[40]评估了派姆单抗联合 3000cGy 胸壁局部放疗对 mTNBC 的临床效果,ORR 为 17.6%,且有指标表明较早接受免疫治疗的 TNBC 患者倾向于有更好的临床结局。Jiang 等^[27]设计了复发或转移乳腺癌患者接受局部放射治疗联合 tremelimumab 的小样本研究,6 个乳腺癌患者入组,治疗方案为在接受 2000cGy 放疗的第三天给予 tremelimumab,治疗一周后,5 例患者外周血单核细胞分析结果显示细胞毒性 T 细胞增多,该研究表明 tremelimumab 联合放疗对复发或转移 BC 患者是可行的治疗策略。

3.3 PARP 抑制剂与 ICIs 结合 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)抑制剂治疗携带 BRCA 突变恶性肿瘤的有效性在多项临床前及临床研究已得到证实^[41]。TOPACIO^[42]研究纳入 mTNBC 患者,给予派姆单抗联合 niraparib 治疗,niraparib 是一种选择性 PARP 抑制剂,可以抑制 BRCA-1 和 BRCA-2 突变的肿瘤细胞增殖,从而控制肿瘤进展。结果表明,该联合治疗方案可使 BRCA 突变乳腺癌患者比 BRCA 未突变型患者在 ORR 值上高至少四倍。临床试验 NCT04169841^[43]给予多种类型实体肿瘤患者(包括 BRCA1 或 BRCA2 突变的乳腺癌患者)奥拉帕尼(olaparib)联合度伐单抗(durvalumab)+ tremelimumab 的治疗方案,此研究首次在分子及基因水平上评估 olaparib 联合双免疫治疗的临床效果,当前患者已纳入完毕,后续试验正在进行中。ICIs 联合 PARP 抑制剂治疗晚期 TNBC 已显示出初步临床疗效,但当前已有成熟数据较少,两者联合的生存获益有待进一步探索。

3.4 HER-2 靶向治疗与免疫治疗联合 曲妥珠单抗是一种人源化单抗,能够特异性地与 HER-2 结合,是 HER-2 过表达乳腺癌治疗的基石^[44-45]。曲妥珠单抗本身具有内在免疫调节活性,具有促进抗 HER-2 特异性 T 细胞表达^[46]和增强抗体依赖性细胞毒性的能力^[47]。临床研究表明,在 HER-2 阳性乳腺癌患者中,外周血细胞分析显示有更高水平 TILs 的患者倾向

于有更好的临床结局。这些均在一定程度上为 HER-2 靶向治疗与免疫治疗的联合使用提供理论依据。目前,多个临床试验被设计用于测试 HER-2 靶向治疗联合免疫治疗对 HER-2 阳性乳腺癌的治疗效果,其中 AVIATOR(NCT03414658)旨在评估曲妥单抗联合 avelumab 对转移性 HER-2 乳腺癌患者的临床效果,有望为 HER-2 阳性乳腺癌提供新的治疗策略。

3.5 疫苗与 ICI 结合 一项研究指出以 PD-1 为基础的 DNA 疫苗与 CTLA-4 抗体联合使用可抑制乳腺癌生长,同时降低乳腺癌肺转移率,分析原因可能是 CTLA-4 抗体增加 CD8⁺ T 细胞的表达,与 DNA 疫苗协同提高机体抗肿瘤效应^[48]。一项关于 TNBC 患者免疫治疗的研究表明:即与单 RNA 疫苗组和单 CTLA-4 抗体组相比,联合治疗组对 TNBC 有更强的抑制作用,可能的机制为 CTLA-4 抗体对 RNA 疫苗有增效作用^[49]。在 HER-2 阳性乳腺癌的雌性 Balb/C 小鼠中^[50],DC 疫苗可以使肿瘤组织中 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞浸润增加,提高小鼠生存率,当与 ICI 联合使用时,小鼠生存率可出现进一步提高。上述研究均表明,在动物或细胞水平,肿瘤疫苗与 ICI 联合治疗对乳腺癌生存结局有改善作用,为进一步进行人体试验研究提供理论依据。

3.6 其他治疗方式与 ICI 结合 阿司匹林是常用的解热镇痛药物,当前 NCT04188119 试验被设计来评价阿维鲁单抗与阿司匹林联合用于 TNBC 患者的安全性及有效性,目前该研究处于患者招募阶段,有望进一步发展新的联合治疗策略。

4 免疫生物标志物相关问题

在研发新的免疫治疗药物以及发展有效的联合治疗策略的同时,改善患者的选择对于提高免疫治疗疗效也至关重要。在乳腺癌免疫治疗中,免疫生物标志物具有改善患者选择及帮助判断患者预后的作用,对免疫生物标志物的探索是免疫治疗研究中的一大领域,截至目前为止,临床上还没有形成一套完整的免疫生物标志物体系。但不少研究表明,TILs、PD-1/PD-L1、CD8⁺ T 细胞、肿瘤相关高内皮微静脉(high endothelial venules, HEV)等指标具有预测乳腺癌患者临床结局的潜能,其中的某些指标在一定程度上也可用于判断乳腺癌患者对免疫治疗的反应情况。HER2⁺、三阴性等临床结局相对较差的乳腺癌被证明,具有高表达 TILs 以及 PD-L1 的特征^[51],有研究指出 CD8⁺ T 细胞/T 调节细胞比例偏高的乳腺癌对免疫治疗通常表现出较好的病理完全缓解率,且 CD8⁺ T 细胞的含量与乳腺癌患者生存率呈正相关^[52],HEV 的密度与 CD8⁺ T 细胞及 B 细胞等免疫细胞在肿瘤基质中浸润程度呈正相关,即 HEV 密度越大,肿瘤中 CD8⁺ T 细胞等免疫细胞浸润率越高^[53],然而上述研究中涉及的 TILs、PD-1/PD-L1、CD8⁺ T 细胞等指标是否可以在临床推广应用需要进一步细致的研究。

5 小结与展望

综合上述研究结果,ICI 单药的治疗获益是有限的,未来乳腺癌免疫治疗的研究方向必然是 ICI 联合化疗、放疗、靶向治疗及其他免疫治疗的联合治疗策略,当前已有 ICI 单药以及联合治疗方案在乳腺癌患者的治疗中获批上市,并取得可观的治疗效果。多项研究表明早期接受 ICI 治疗的乳腺癌患者,生存获益更高,这提示我们免疫治疗早用可能效果更佳。

尽管如此,乳腺癌的免疫治疗仍有许多未解决的问题,需要发展的关键领域包括如何最大程度地提高免疫治疗的疗效以及如何将免疫相关毒性降到最低。目前免疫治疗研究取得进展主要集中在 ICI 治疗上,对于肿瘤疫苗等其他不同治疗方式的探索仍有很长的路要走。以分子亚型分类为指导的乳腺癌治疗是乳腺癌的主要治疗策略,或许免疫治疗也应该进行相关分类,来帮助细化地筛选出适合某种免疫治疗的敏感人群,当前已有的研究表明 TILs、CD8⁺ 细胞、PD-L1 等表达量高的患者倾向于更高的免疫获益,提示上述指标成为监测肿瘤特异性免疫反应生物标志物的可能性,此外许多生物标志物已经被证明具有预测肿瘤反应的能力,如肿瘤突变负荷、肿瘤新抗原负荷、肠道微生物、T 细胞受体克隆性等。未来乳腺癌免疫治疗的研究有望发展出一套完整的免疫生物标志物体系,帮助优化治疗人群以及检测免疫相关反应。

【参考文献】

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018,68(6):394-424.
- [2] VONDERHEIDE R H, DOMCHEK S M, CLARK A S. Immunotherapy for Breast Cancer: What Are We Missing? [J] *Clin Cancer Res*, 2017,23(11):2640-2646.
- [3] 龚畅,林群,宋尔卫. 肿瘤免疫治疗机制及乳腺癌免疫治疗进展[J]. *中华临床医师杂志*, 2020,14(11):857-861.
- [4] 王月丹. 人体免疫力的非常“6+1”[J]. *健康报*, 2020,004:1-2.
- [5] 苗贤媛. 乳腺癌非特异性免疫治疗研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020,27(6):685-690.
- [6] SAITO Y, KOYAL J, ARAKI M, *et al.* Landscape and function of multiple mutations within individual oncogenes[J]. *Nature*, 2020, 582(7810):95-99.
- [7] TURAJLIC S, LITCHFIELD K, XU H, *et al.* Insertion-and-deletion-derived tumour-specific neoantigens and the immunogenic phenotype: a pan-cancer analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(8):1009-1021.
- [8] KNUTSON K L, CLYNES R, SHREEDER B, *et al.* Improved survival of HER2⁺ breast cancer patients treated with trastuzumab and chemotherapy is associated with host antibody immunity against the HER2 intracellular domain[J]. *Cancer Res*, 2016,76(13):3702-3710.
- [9] TERRANOVA-BARBERIO M, PAWLOWSKAL N, DHAWAN M, *et al.* Exhausted T cell signature predicts immunotherapy response in ER-positive breast cancer[J]. *Nat Commun*, 2020,11(1):1-10.
- [10] VELCHETI V, SCHALPER K A, CARVAJAL D E, *et al.* Programmed death ligand-1 expression in non-small cell lung cancer[J]. *Lab Invest*, 2014,94(1):107-116.
- [11] BOUSSIOTIS V A. Molecular and Biochemical Aspects of the PD-1 Checkpoint Pathway[J]. *N Engl J Med*, 2016,375(18):1767-1778.
- [12] NISHIMURA H, NOSE M, HIAI H, *et al.* Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene

encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor[J]. *Immunity*, 1999,11(2):141-151.

[13] KUMAR H, BOT A. In this issue: Role of immune cells, immune modulating factors and immunotoxins in cancer immunotherapy[J]. *Int Rev Immunol*, 2017,36(4):205-206.

[14] NOMAN M Z, DESANTIS G, JANJI B, *et al*. PD-L1 is a novel direct target of HIF-1 α , and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation[J]. *J Exp Med*, 2014, 211(5):781-790.

[15] HERBST R S, SORIA J C, KOWANETZ M, *et al*. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients[J]. *Nature*, 2014,515(7528):563-567.

[16] 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 1 Study[J]. *JAMA Oncol*, 2019,5(1):74-78.

[17] LI M, EHLERDING E B, JIANG D, *et al*. In vivo characterization of PD-L1 expression in breast cancer by immuno-PET with Zr-labeled avelumab[J]. *Am J Transl Res*, 2020,12(5):1862-1872.

[18] 范惠莲. PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂抗肿瘤研究进展[J]. *中国药学杂志*, 2020,55(16):1321-1324.

[19] HEERY C R, OSULLIVAN-COYNE G, MADAN R A, *et al*. Avelumab for metastatic or locally advanced previously treated solid tumours (JAVELIN Solid Tumor): a phase 1a, multicohort, dose-escalation trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017,18(5):587-598.

[20] NANDA R, CHOW L Q, DEES E C, *et al*. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: phase Ib KEYNOTE-012 study[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(21):2460-2467.

[21] 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.

[22] 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.

[23] TIVOL E A, BORRIELLO F, SCHWEITZER A N, *et al*. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4[J]. *Immunity*, 1995,3(5):541-547.

[24] PARK S, SHI Y, KIM B C, *et al*. Force-dependent trans-endocytosis by breast cancer cells depletes costimulatory receptor CD80 and attenuates T cell activation[J]. *Biosens Bioelectron*, 2020,165:1123-1189.

[25] LEACH D R, KRUMMEL M F, ALLISON J P. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade[J]. *Science*, 1996, 271(5256):1734-1736.

[26] VONDERHEIDE R H, LORUSSO P M, KHALIL M, *et al*. Tremelimumab in Combination with Exemestane in Patients with Advanced Breast Cancer and Treatment-Associated Modulation of Inducible Costimulator Expression on Patient T Cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2010,16(13):3485-3494.

[27] JIANG D M, FYLES A, NGUYEN L T, *et al*. Phase I study of local radiation and tremelimumab in patients with inoperable locally recurrent or metastatic breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2019,10(31):2947-2958.

[28] MCARTHUR H L, DIAB A, PAGE D B, *et al*. A pilot study of preoperative single-dose ipilimumab and/or cryoablation in women with early-stage breast cancer with comprehensive immune profiling[J]. *Clin Cancer Res*, 2016,22(23):5729-5737.

[29] 韩逸群, 王佳玉, 徐兵河. 晚期三阴性乳腺癌免疫检查点抑制剂联合靶向治疗进展[J]. *中华乳腺癌杂志*, 2020,14(5):261-265.

[30] 赵晏方, 张清媛, 赵文辉. PD-1/PD-L1 抑制剂与多药联合治疗三阴性乳腺癌的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2020,28(23):4207-4210.

[31] 翟婧彤, 马飞. 乳腺癌免疫治疗及免疫生物标志物研究进展[J]. *癌症进展*, 2020,18(19):1965-1968+1992.

[32] EMENS L A, MIDDLETON G. The interplay of immunotherapy and chemotherapy: harnessing potential synergies[J]. *Cancer Immunol Res*, 2015,3(5):43-43.

[33] 于欣欣. 不同剂量表柔比星化疗方案辅助治疗乳腺癌的效果分析[J]. *中国现代药物应用*, 2020,14(11):158-160.

[34] BEZU L, GOMES-DE-SILVA L C, DEWITTE H, *et al*. Combinatorial strategies for the induction of immunogenic cell death[J]. *Front Immunol*, 2015,6:187.

[35] MAVRATZAS A, SEITZ J, SMETANAY K, *et al*. Atezolizumab for use in PD-L1-positive unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Future Oncol*, 2020,16(3):4439-4453.

[36] EMENS L A, ADAMS S, BARRIOS C H, *et al*. LBA16 IM-passion130: Final OS analysis from the pivotal phase III study of atezolizumab + nab-paclitaxel vs placebo + nab-paclitaxel in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2020,31:1148.

[37] TOLANEY S M, KALINSKY K, KAKLAMANI V G, *et al*. A phase Ib/II study of eribulin (ERI) plus pembrolizumab (PEMBRO) in metastatic triple-negative breast cancer (mTN-BC) (ENHANCE 1)[J]. *J Clin Oncol*, 2020,38(suppl):10-15.

[38] KYTE J A, ANDRESEN N K, RUSSNES H G, *et al*. ICON: a randomized phase IIb study evaluating immunogenic chemotherapy combined with ipilimumab and nivolumab in patients with metastatic hormone receptor positive breast cancer[J]. *J Transl Med*, 2020,18(1):1-10.

[39] GOMEZ V, MUSTAPHA R, NG K, *et al*. Radiation therapy and the innate immune response: Clinical implications for immunotherapy approaches[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2020,86(9):1726-1735.

[40] 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*, 2019,126(4):850-860.

[41] 崔语恒, 赵少荣, 刘晶晶, 等. PD-1/PD-L1 抑制剂联合其他免疫

- 检查点抑制剂治疗三阴性乳腺癌的研究进展[J]. 天津医药, 2020,48(12):1230-1235.
- [42] 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.
- [43] FUMET J D, LIMAGNE E, THIBAUDIN M, *et al.* Precision medicine phase II study evaluating the efficacy of a double immunotherapy by durvalumab and tremelimumab combined with olaparib in patients with solid cancers and carriers of homologous recombination repair genes mutation in response or stable after olaparib treatment[J]. BMC Cancer, 2020,20(1):1-10.
- [44] LOIBL S, GIANNI L. HER-2-positive breast cancer[J]. Lancet, 2017,389:2415-2429.
- [45] 朱逸慙, 徐兵河. Her2 阳性乳腺癌的精准治疗及研究进展[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2020,12(4):294-300.
- [46] MURARO E, COMARO E, TALAMINI R, *et al.* Improved natural killer cell activity and retained anti-tumor CD8⁺ T cell responses contribute to the induction of a pathological complete response in HER-2-positive breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy[J]. J Transl Med, 2015,13:2014.
- [47] TSAO L C, CROSBY E J, TROTTER T N, *et al.* CD47 blockade augmentation of trastuzumab antitumor efficacy dependent on antibody-dependent cellular phagocytosis[J]. JCI Insight, 2019,4(24):1-10.
- [48] TAN Z, CHIU M S, YAN C W, *et al.* Antimesothelioma Immunotherapy by CTLA-4 Blockade Depends on Active PD1-Based TWIST1 Vaccination[J]. Mol Ther Oncolytics, 2020,16:302-317.
- [49] LIU L, WANG Y, MIAO L, *et al.* Combination Immunotherapy of MUC1 mRNA Nano-vaccine and CTLA-4 Blockade Effectively Inhibits Growth of Triple Negative Breast Cancer[J]. Mol Ther, 2018,26(1):45-55.
- [50] KODUMUDI K N, RAMAMOORTHY G, SNYDER C, *et al.* Sequential Anti-PD1 Therapy Following Dendritic Cell Vaccination Improves Survival in a HER2 Mammary Carcinoma Model and Identifies a Critical Role for CD4 T Cells in Mediating the Response[J]. Front Immunol, 2019,10:1-16.
- [51] MENG Y, WU H Y, YAO Y Z, *et al.* The expression of programmed death-ligand 1 in patients with invasive breast cancer[J]. Gland Surg, 2020,9(6):2106-2115.
- [52] SHARIATI S, GHODS A, ZOHOURI M, *et al.* Significance of TIM-3 expression by CD4 and CD8 T lymphocytes in tumor-draining lymph nodes from patients with breast cancer[J]. Mol Immunol, 2020,128:47-54.
- [53] SAWADA J, PERROT C Y, CHEN L Y, *et al.* High endothelial venules accelerate naive T cell recruitment by tumor necrosis factor mediated R-Ras up-regulation[J]. Am J Pathol, 2020,191(2):1-28.

(收稿日期: 2021-01-25; 修回日期: 2021-05-03; 编辑: 张翰林)

(上接第 1707 页)

- [15] 孔祥梅, 许欢, 张谦, 等. 青光眼患者心理状况和视觉相关生活质量调查及其影响因素分析[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2015, 15(2):84-89.
- [16] 毕婷, 张会君. 生活质量在中老年青光眼患者疼痛与焦虑之间中介效应[J]. 中国公共卫生, 2017, 33(3):509-512.
- [17] 王锦蓉. 青光眼患者社会支持与心理状态评定分析[J]. 西部中医药, 2012, 25(5):51-52.
- [18] GIAMMANCO M D, GITTO L. Coping, uncertainty and health-related quality of life as determinants of anxiety and depression on a sample of hospitalized cardiac patients in Southern Italy[J]. Qual Life Res, 2016, 25(11): 2941-2956.
- [19] MABUCHI F, YOSHIMURA K, KASHIWAGI K, *et al.* Risk factors for anxiety and depression in patients with glaucoma[J]. Br J Ophthalmol, 2012, 96(6): 821-825.
- [20] 陈伟, 陈国良, 郑景华, 等. 青光眼与白内障患者疾病不确定感、焦虑和抑郁状况及其影响因素分析[J]. 解放军医学院学报, 2019,40(12):1160-1164.
- [21] 石婉奕, 郭明昊, 杜鹏, 等. 中国 60 岁及以上老年人睡眠与焦虑的关联研究[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(1):13-19.
- [22] ZHOU C, QIAN S, WU P, *et al.* Anxiety and depression in Chinese patients with glaucoma: sociodemographic, clinical, and self-reported correlates[J]. J Psychosom Res, 2013, 75(1): 75-82.
- [23] LIM N C, FAN C H, YONG M K, *et al.* Assessment of Depression, Anxiety, and Quality of Life in Singaporean Patients With Glaucoma[J]. J Glaucoma, 2016, 25(7):605-612.
- [24] 张春丽. 急性闭角型青光眼患者焦虑抑郁状态调查及影响因素分析[J]. 齐鲁护理杂志, 2016, 22(18):60-62.
- [25] 姚宁, 魏群. 原发性闭角型青光眼患者抑郁焦虑心理状况及其影响因素分析[J]. 临床军医杂志, 2017, 45(11):1189-1193.

(收稿日期: 2020-09-11; 修回日期: 2021-06-21; 编辑: 张翰林)