

针对免疫检查点的乳腺癌治疗研究进展

Advance of breast cancer treatment for immune checkpoints

冀帅飞¹, 综述; 王小成² 审阅(1. 空军军医大学学员一旅, 陕西 西安 710032; 2. 空军军医大学航空航天医学系, 教育部航空航天医学重点实验室, 陕西 西安 710032)

[摘要] 通过免疫检查点分子和配体结合而激活的免疫检查点通路是活化免疫细胞的抑制性第二信号, 维持机体自身免疫耐受, 抑制免疫过度激活从而保护自身组织。其中主要包括CTLA-4/CD80、CD86, PD-1/PD-L1, A2aR/细胞外腺苷和Tim-3/半乳凝素-9等。乳腺癌细胞通过高表达免疫检查点分子配体介导免疫逃逸, 通过PI3K通路、JAK/STAT通路和NF- κ B通路参与免疫作用机制。目前, 针对免疫检查点的乳腺癌治疗策略包括直接阻断T细胞表面的免疫检查点分子, 如单克隆抗体单一治疗、单克隆抗体间联合治疗、单克隆抗体联合化疗药物治疗、单克隆抗体联合物理疗法、基因靶向治疗等, 以及间接阻断肿瘤细胞及其微环境的免疫检查点分子配体, 其研究热点主要集中在PD-L1上, 具体方法主要为单克隆抗体以及基因靶向治疗。

[关键词] 乳腺癌; 免疫检查点; 单克隆抗体; 基因靶向治疗

[中图分类号] R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2017)012-1207-05

通过免疫检查点分子和配体结合而激活的免疫检查点通路是活化免疫细胞的抑制性第二信号, 主要维持机体自身免疫耐受, 抑制免疫过度激活从而保护自身组织。其中主要包括CTLA-4(细胞毒性T细胞抗原-4)/CD80、CD86, PD-1(程序性死亡蛋白-1)/PDL-1(程序性死亡蛋白配体-1), A2aR(腺苷受体)/细胞外腺苷和Tim-3(细胞免疫球蛋白黏蛋白-3)/半乳凝素-9等。CTLA-4、PD-1、Tim-3和A2aR等免疫检查点分子主要表达在T细胞和NK细胞等免疫细胞上, CD80/CD86、PD-L1和半乳凝素-9等免疫检查点分子配体则主要表达在树突状细胞或肿瘤细胞上, 而细胞外腺苷主要表达在肿瘤微环境中。经典乳腺癌分子分型有五类: 腔面A型、腔面B型、HER-2过表达型、基底型(三阴性)以及正常乳腺样型。三阴性乳腺癌是一种特殊类型的乳腺癌, 其雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)和人表皮生长因子受体2(HER-2)表达均为阴性, 具有复发转移早、侵袭性高、预后差等特点, 目前仍以手术、放化疗以及内分泌等传统治疗手段为主。乳腺癌(尤其是HER-2阳性和三阴性)具有免疫原性, 因此免疫治疗具有很大前景[1]。

T细胞疗法治疗乳腺癌虽已初见成效, 但是预后差和生存率低的情况依然存在[2-4], 免疫检查点通路很有可能参与其中。当乳腺肿瘤发生时, 免疫检查点分子或配体的高表达使得通路异常激活, 免疫细胞尤其是T细胞的活化受到抑制甚至失能, 从而介导乳腺肿瘤的免疫逃逸。因此, 免疫检查点有望成为乳腺癌的治疗靶位。本综述总结近年有关免疫检查点

靶向治疗乳腺癌的研究进展。

1 免疫检查点介导乳腺癌免疫逃逸的实验依据

1.1 免疫细胞表面通过高表达免疫检查点分子介导免疫逃逸

免疫检查点分子在免疫细胞表面高表达时会抑制免疫细胞的功能。HER2⁺乳腺癌患者外周血中CD3⁺CTLA-4⁺T淋巴细胞水平约是健康女性组的3.6倍, 高表达CTLA-4的T细胞对植物凝血素(PHA)的应答能力低于对照组15%左右, 且IL-2产生水平仅为对照组的33%左右^[5]。细胞实验发现, 乳腺癌细胞浸润的CD8⁺T细胞上Tim-3表达率约是对照组的6倍, 其中约三分之二的CD8⁺T细胞的浸润被抑制^[6]。

临床研究表明, 免疫检查点分子在免疫细胞表面的表达也和乳腺癌的分期有一定关系。利用免疫组化方法发现, 三阴性和HER2⁺的乳腺癌患者体内免疫细胞PD-1表达率相差不大, 而且免疫细胞上CTLA-4的表达率在管腔型、HER2⁺和三阴性三种类型中也没有显著差别。而PD-1在TNMIII期表达率约为I/II期的1.6倍, CTLA-4在TNMIII期的表达率则约I/II期的1.2倍^[3,5]。但尚未明确发现免疫检查点分子与乳腺癌分型的相关性。

1.2 乳腺癌细胞通过高表达免疫检查点分子配体介

[作者简介] 冀帅飞(1995-), 男, 本科, 主要从事免疫检查点分子靶向治疗的研究

[通信作者] 王小成(WANG Xiaocheng, corresponding author), 博士, 副教授, 硕士研究生导师, **[补充主要研究方向]** E-mail: wxcnose@126.com

导免疫逃逸

目前对于表达在乳腺癌细胞表面的免疫检查点分子配体的研究主要集中在 PD-L1。研究^[7]表明, PD-L1 的表达水平在乳腺癌的分型中具有显著差别, 且 PD-L1 高表达时提示预后较差。

PD-L1 在三阴性乳腺癌中的表达差异可能与设定阈值、检测技术和使用抗体密切相关。研究表明使用抗体的不同在三阴性乳腺癌中 PD-L1 检出率结果是有差异的, 比如 sp142 的 PD-L1 检出率在 1% 和 5% 阈值下比 E1L3N 的都低^[8]。虽然没有发现与 22C3 以及其他抗体之间对比的研究, 但使用抗体的不同很有可能造成影响。

然而研究^[9]发现, 基底样乳腺癌细胞 PD-L1 蛋白和的 mRNA 表达水平分别是管腔型的 4 倍和 1.5 倍左右。可能是由于样本体积、病理分期和浸润程度综合因素^[7]造成的。发生脑转移的乳腺癌 PD-L1 表达率为 53%^[10], 分型之间没有显著差别, 由于患者之前接受了放射治疗或化学治疗, 所以可能与此相关。

2 免疫检查点诱导乳腺肿瘤免疫逃逸的信号通路

免疫检查点分子作为免疫抑制分子, 与配体结合活化后其胞质内抑制序列启动相关信号通路的激活, 最终导致 T 细胞失能、效应 T 细胞增殖抑制和 Treg 表型分化增多等。CTLA-4 与 CD28 分子同源, 但与 CD80 和 CD86 具有更高的亲和力, 在发挥自身抑制 T 细胞功能外还干扰 CD28 刺激 T 细胞活化。最近研究^[11]发现, CTLA-4 的抑制作用与 PKC- η 有关。PD-L1 的表达主要受 IFN- γ 刺激, 然后通过 PI3K 通路^[12]、JAK/STAT 通路^[13]和 NF- κ B 通路^[14]实现表达上调。PD-L1 与 T 细胞表面的 PD-1 结合后, PD-1 胞质抑制序列活化, 进而影响 PI3K/AKT 的激活^[15], 最终使得 T 细胞毒性作用被抑制。Tim-3 和半乳凝素-9 结合后通过启动钙-钙蛋白酶-细胞凋亡蛋白酶 1 发挥作用^[16]; 但研究^[17]表明半乳凝素在乳腺癌中的水平较低, 而 Tim-3 过表达的 T 细胞对半乳凝素-9 诱导的细胞凋亡耐受, 其中可能与癌胚抗原黏附分子 1 有关^[18], 因此关系比较复杂。细胞外腺苷是分布在乳腺肿瘤微环境中的免疫检查点分子配体, 与 A2aR 形成信号通路。肿瘤微环境中缺氧、低糖条件使得参与 ATP 分解的 CD73 (胞外-5'-核苷酸酶) 活性异常增强, 再加上正常组织的瓦解, 使得 ATP 分解产生的腺苷释放到细胞外, 使得细胞外腺苷水平升高。研究^[19]表明, 在易复发的乳腺癌体内, 肿瘤微环境中 CD73 水平是未复发患者的 6.2 倍左右, 与临床分期和分型并没有显著关系。在高浓度的 CD73 作用下, 细胞外腺苷浓度上调, 与 T 细胞的 A2a 受体结合, 通过抑制 NF- κ B^[20]、活化 cAMP/PKA 通路^[21]发挥一系列免疫抑

制作用。

3 针对免疫检查点的乳腺癌治疗策略(图 1)

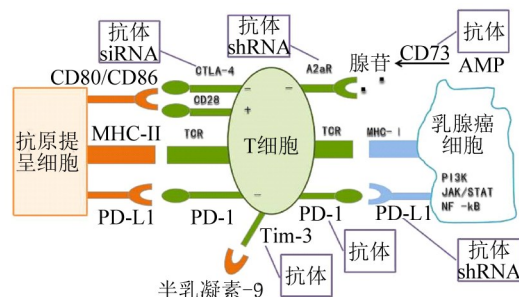


图 1 针对免疫检查点的乳腺癌治疗策略

3.1 直接阻断 T 细胞表面的免疫检查点分子

3.1.1 单克隆抗体单一治疗 单克隆抗体与免疫检查点分子结合从而使得受体配体无法结合, 进而免疫检查点通路被抑制。近年来研究比较多的免疫检查点分子单克隆抗体在乳腺癌治疗中的情况(表 1)。

CTLA-4 的单克隆抗体 ipilimumab 和 tremelimumab 以及 PD-1 的单克隆抗体 pembrolizumab 和 nivolumab, 已经被美国 FDA 批准用于治疗高风险黑色素瘤和非小细胞肺癌, 而在乳腺癌的治疗中还处于临床研究阶段。

3.1.2 单克隆抗体间联合治疗 临床研究已经表明, CTLA-4 单克隆抗体与 PD-1 单克隆抗体间的联合在治疗黑色素瘤中与单药相比表现出更加持续且可观的应答^[22]。类似的结合也正将要运用在乳腺癌患者的治疗中(NCT01975831), PD-1 单克隆抗体与 Tim-3 单克隆抗体的联合在提高 T 细胞功能上表现出良好的协同作用^[23]。研究^[24-26]发现, CD73 在三阴性乳腺癌中的表达上调和预后不良密切相关, 通过下调 CD73 的作用来抑制腺苷产生或者抗体直接结合 A2aR, 阻断 A2aR/细胞外腺苷通路的激活, 可以有效抑制乳腺癌细胞的生长。CD73 联合 PD-1 单抗和 A2aR 联合 PD-1 单抗均对 CD73⁺4T1.2 小鼠进行腹腔内注射, 结果发现与任何单一使用单抗相比, 小鼠生存时间方面均延长 50% 和 30% 左右^[26-27]。

3.1.3 单克隆抗体联合化疗药物治疗

化学治疗是以细胞毒性药物治疗肿瘤的方法, 对各型乳腺癌都有一定效果, 但是研究发现免疫检查点通路可能参与乳腺癌对化疗药物的耐受^[28], 因此单克隆抗体与化疗药物联合治疗有望提高治疗效果。Tremelimumab 联合依西美坦治疗 ER⁺ 晚期乳腺癌, 表现出持续的效应 T 细胞的活化以及 Treg 的下调^[29]。nivolumab 联合白蛋白结合型紫杉醇与卡铂(NCT02309177)、pembrolizumab 联合依西美坦和阿

霉素(NCT02648477)等还在招募中。

3.1.4 单克隆抗体联合物理疗法 Ipilimumab 联合冷冻疗法治疗早期乳腺癌,表现出血清T淋巴细胞的激活和CD8⁺/Treg比值的上调^[30]。Ipilimumab和tremelimumab联合放疗在乳腺癌小鼠中也表现出协同作

用^[31],这可能是因为免疫检查点参与了放疗诱导的免疫细胞凋亡^[32]。目前,免疫检查点联合放疗临床研究较少,Pembrolizumab联合放疗(NCT02303366)治疗乳腺癌还处于招募阶段。

表1 免疫检查点分子单克隆抗体治疗乳腺癌的研究

分子	单克隆抗体	研究类型	剂量	乳腺癌特征	试效果	参考文献
PD-1	Pembrolizumab	临床期试验 (n=27)	10 mg/kg (iv)	三阴性	总应答率为18.5%	[49]
		临床试验 (n=32)	200 mg/次, 15 d为 1个周期(iv)	三阴性	总应答率为25.8%	[51]
	RMP1-14	临床试验(n=25)	10 mg/kg(iv)	ER+HER- CD73 ⁺	总应答率12% 存活时间较对照组延长50% 左右	[52] [27]
CTLA-4	CTLA-4单抗	动物试验(4T1.2)	100μg/只(ip)	CD73 ⁺ 转移性	存活率较对照组延长 36%左右 存活率较对照组延长 40%左右	[27] [53]
	ipilimumab	临床实验 (n=18)	10 mg/kg (iv)	早期	肿瘤体积减小,CD4 ⁺ /调节 T细胞值轻度升高	[30]
A2aR	Sch58261	动物试验(4T1.2)	1 mg/kg(ip)	CD73 ⁺	原位乳腺癌肺转移抑制 率较对照组提高约50%	[27]
Tim-3	Tim-3单抗	动物实验(4T1.2)	250 μg/只(ip)	CD73 ⁺	原位乳腺癌肺转移抑制 率较对照组提高约11%	[27]
		细胞实验	5 μg/ml, 100μl实 验开始便加入	浸润性导 管癌	12 d后,CD8 ⁺ T的增殖率 较对照组提高25%左右	[54]

3.1.5 基因靶向治疗 基因靶向治疗是通过基因敲除的方法使得免疫检查点分子表达下调进而阻断免疫检查点通路来治疗肿瘤的一种手段。有研究报道通过靶向A2aR可以提高T细胞疗法治疗HER2⁺乳腺癌的效果,原位HER2⁺乳腺癌小鼠的存活率相对于对照组提高了25%左右^[33]。Andreas等^[34]发现,以siRNA干扰CTLA-4后,CD8⁺T细胞产生IFN-γ的量提高约2.5倍,荧光强度均值提高约3.5倍。Li等^[35]则发现,siRNA干扰CTLA-4后,CD4⁺T细胞增殖率提高约2.5~3.5倍左右。Lisa等^[36]以siRNA干扰PD-1后CD8⁺T细胞功能的上调,IL-2水平升高约34%,IFN-γ水平提高约75%。因此学者们认为免疫检查点分子基因靶向治疗可以作为乳腺癌治疗策略之一。

3.2 间接阻断肿瘤细胞及其微环境的免疫检查点分子配体

对于免疫检查点分子配体的间接阻断,目前研究热点主要集中在PD-L1上,具体方法主要为单克隆抗体以及基因靶向治疗。

3.2.1 单克隆抗体 原理同免疫检查点分子的单克隆抗体应用,atezolizumab(MPDL3280A)和avelumab

均是作用于PD-L1的人源化单克隆抗体。美国癌症研究协会(AACR)的研究发现,MPDL3280A作为抗PD-L1单克隆抗体在Ia期治疗三阴性的临床试验中客观应答率达19%,24周无进展生存期占27%;在实验结束时,75%的患者已出现应答。54例患者在药品安全性评估中均显示出对MPD-L3280A很好的耐受性^[37]。Avelumab在Ib期JVELIN治疗晚期或转移性乳腺癌(n=168)中的客观应答率仅有5.3%,其中三阴性乳腺癌(n=58)的客观应答率仅有8.6%^[38]。推测两次试验效果的差别可能与抗体使用方法和样本量大小相关。目前还有一项关于Avelumab单药治疗乳腺癌的研究(NCT01772004)在招募中。

PD-L1抗体的联合治疗主要集中在化学药物治疗上。Adams等^[39]联合atezolizumab和白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期三阴性乳腺癌患者治疗药物相关死亡现象并没有出现,虽然只有24位患者最后得到评估,但是也达到了70.8%的应答率。其他联合化疗药物的临床研究大多还处于招募阶段,包括atezoli-
zumab联合白蛋白结合型紫杉(NCT02425891)、卡铂和紫杉醇(NCT02605915)等。

3.2.2 基因靶向治疗 在MDA-MB-231细胞模型中利用siRNA干扰PD-L1后发现,PD-L1蛋白表达水平下调约70%,但是相关的功能验证未涉及^[40]。Black等^[41]则在多柔比星环境中对MDA-MB-231细胞和4T1细胞进行PD-L1基因敲除,结果发现靶向组细胞存活率是非靶向组的30%,从而说明多柔比星耐受和PD1/PD-L1通路确实有关,且基因靶向治疗有显著效果。

免疫检查点通路的阻断治疗虽然引起肿瘤生长抑制和抗肿瘤免疫^[42],但是其中的副作用需要引起重视。抗体治疗引发的副反应,非特异性反应症状包括头痛、疲劳、食欲不振等,可能与免疫相关反应症状包括瘙痒、发疹、肺炎、白癜风等^[43-44],严重者甚至出现致死性过敏反应^[43]。大部分免疫检查点抗体为人源性IgG,所以引发不良反应可能与IgG的积累有关^[45]。而且免疫检查点分子配体在抗原提呈细胞上也有表达,抗体的使用打破正常免疫耐受也可能发生不良反应。除此之外,不同的抗体引发的副反应不尽相同,可能与其独特的生物学特点有关^[46]。而基因靶向治疗中面临的脱靶效应仍旧是一个难题^[47],尽管未见到脱靶效应在乳腺癌中的具体报道,但也需要引起注意。

4 结 语

免疫检查点的阻断治疗,使得T细胞疗法在乳腺癌治疗中面临的免疫抑制困境有所改善,不管是单一靶向治疗还是在此基础上的联合治疗都取得了很大的进展,尤其对治疗预后较差且目前还没有靶向治疗方案的三阴性乳腺癌具有很大意义。但是当前大多还处于实验室或者临床研究阶段,而且治疗方法本身的问题(如抗体治疗中合适的剂量、准确治疗时间的把控、副作用的避免以及基因治疗的脱靶效应等)还亟待解决。因此,乳腺癌的免疫检查点治疗还需要大量深入的研究。

[参考文献]

- [1] Cimino-Mathews A, Foote J B, Emens L A. Immune targeting in breast cancer[J]. *Oncology*, 2015, 29(5):375.
- [2] Patsoukis N, Sari D, Boussiotis V A. PD-1 inhibits T cell proliferation by upregulating p27 and p15 and suppressing Cdc25A[J]. *Cell Cycle*. 2012,11(23):4305-4309.
- [3] Sun S, Fei X, Mao Y, et al. PD-1(+) immune cell infiltration inversely correlates with survival of operable breast cancer patients [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2014, 63(4):395-406.
- [4] Mittendorf E A, Philips A V, Mericbernstam F, et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(4):361-370.
- [5] Mao H, Zhang L, Yang Y, et al. New insights of CTLA-4 into its biological function in breast cancer[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2010, 10(7):728.
- [6] Sakuishi K, Apetoh L, Sullivan J M, et al. Targeting Tim-3 and PD-1 pathways to reverse T cell exhaustion and restore anti-tumor immunity[J]. *J Exp Med*, 2010, 207(10):2187
- [7] Sabatier R, Finetti P, Mamessier E, et al. Prognostic and predictive value of PDL1 expression in breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(7):5449.
- [8] Sun W Y, Lee Y K, Koo J S. Expression of PD-L1 in triple-negative breast cancer based on different immunohistochemical antibodies[J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1):173.
- [9] Soliman H, Khalil F, Antonia S. PD-L1 expression is increased in a subset of basal type breast cancer cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88557.
- [10] Duchnowska R, Peksa R, Radecka B, et al. Immune response in breast cancer brain metastases and their microenvironment: the role of the PD-1/PD-L axis[J]. *Breast Cancer Res*, 2016, 18(1):43.
- [11] Kong K F, Fu G, Zhang Y, et al. Protein Kinase C- η Controls CTLA-4-Mediated Regulatory T Cell Function[J]. *Nature Immunology*, 2014, 15(5):465-72.
- [12] Mittendorf E A, Philips A V, Mericbernstam F, et al. PD-L1 Expression in Triple Negative Breast Cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(4):361-370.
- [13] Schalper K A. PD-L1 expression and tumor-infiltrating lymphocytes [J]. *Oncoimmunology*, 2014, 3(6):e29288.
- [14] Xue J, Chen C, et al. Type 1 γ phosphatidylinositol phosphate kinase regulates PD-L1 expression by activating NF- κ B[J]. *Oncotarget*, 2017,8(26):42414-42427.
- [15] Riley J L. PD-1 signaling in primary T cells[J]. *Immunological Reviews*, 2009, 229(1):114.
- [16] Kashio Y, Nakamura K, Abedin M J, et al. Galectin-9 induces apoptosis through the calcium-calpain-caspase-1 pathway.[J]. *J Immunol*, 2003, 170(7):3631-3636.
- [17] Irie A, Yamauchi A, Kontani K, et al. Galectin-9 as a prognostic factor with antimetastatic potential in breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(8):2962-2968.
- [18] Huang Y H, Zhu C, Kondo Y, et al. CEACAM1 regulates TIM-3-mediated tolerance and exhaustion[J]. *Nature*, 2015, 517(7534):386.
- [19] Supernat A, Markiewicz A, Welnickajaskiewicz M, et al. CD73 expression as a potential marker of good prognosis in breast carcinoma [J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2012, 20(2):103-107.
- [20] Romio M, Reinbeck B, Bongardt S, et al. Extracellular purine metabolism and signaling of CD73-derived adenosine in murine Treg and Tef cells[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2011, 301(2):530-9.
- [21] Regateiro F S, Cobbold S P, Waldmann H. CD73 and adenosine generation in the creation of regulatory microenvironments.[J]. *Clin Exp Immunol*, 2013, 171(1):1-7.
- [22] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(1):23-34.
- [23] Shin D S, Ribas A. The evolution of checkpoint blockade as a cancer therapy: what's here, what's next?[J]. *Curr Opin Immunol*, 2015, 33: 23-35.[23]
- [24] Loi S, Pommey S, Haibe-Kains B, et al. CD73 promotes anthracycline resistance and poor prognosis in triple negative breast cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(27):11091-6.

冀帅飞,等. 针对免疫检查点的乳腺癌治疗研究进展

- [25]Zhi X, Wang Y, Zhou X, et al. RNAi-mediated CD73 suppression induces apoptosis and cell-cycle arrest in human breast cancer cells [J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(12):2561-9.
- [26]Allard B, Pommey S, Smyth M J, et al. Targeting CD73 Enhances the Antitumor Activity of Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 mAbs[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(20):5626.
- [27]Mittal D, Young A, Stannard K, et al. Antimetastatic effects of blocking PD-1 and the adenosine A2A receptor[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(14):3652.
- [28]Zhang P, Su D M, Liang M, et al. Chemopreventive agents induce programmed death-1-ligand 1 (PD-L1) surface expression in breast cancer cells and promote PD-L1-mediated T cell apoptosis[J]. *Mol Immunol*, 2008, 45(5):1470-1476.
- [29]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):3485-94.
- [30]Heather L. McArthur, Adi Diab, David B. Page, 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.
- [31]Derer A, Deloch L, Rubner Y, et al. Radio-Immunotherapy-Induced Immunogenic Cancer Cells as Basis for Induction of Systemic Anti-Tumor Immune Responses - Pre-Clinical Evidence and Ongoing Clinical Applications[J]. *Front Immunol*, 2015, 6(3):505.
- [32]Sharma A, Bode B, Studer G, et al. Radiotherapy of human sarcoma promotes an intratumoral immune effector signature.[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(17):4843.
- [33]Beavis P A, Henderson M A, Giuffrida L, et al. Targeting the adenosine 2A receptor enhances chimeric antigen receptor T cell efficacy [J]. *J Clin Invest*, 2017 Mar 1;127(3):929-941.
- [34]Herrmann A, Priceman S J, Swiderski P, et al. CTLA4 aptamer delivers STAT3 siRNA to tumor-associated and malignant T cells[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(7):2977-87.
- [35]Li S Y, Liu Y, Xu C F, et al. Restoring anti-tumor functions of T cells via, nanoparticle-mediated immune checkpoint modulation[J]. *J Control Release*, 2016, 231:17-28.
- [36]Borkner L, Kaiser A, Van d K W, et al. RNA interference targeting programmed death receptor-1 improves immune functions of tumor-specific T cells[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2010, 59(8):1173.
- [37]Emens L A, Braiteh F S, Cassier P, et al. Abstract 2859: Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A leads to clinical activity in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) [J]. *Cancer Res*, 2015, 75(9 Supplement):PD1-6-PD1-6.
- [38]Dirix L Y, Takacs I, Nikolinos P, et al. Avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: A phase Ib JAVELIN solid tumor trial[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(4 Supplement):S1-04-S1-04.
- [39]Adams S, Robinson Diamond J, Hamilton EP, et al. Phase Ib trial of atezolizumab in combination with nab-paclitaxel in patients with metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Clin Oncol* 2016;34(suppl):abstr 1009.
- [40]Ali H R, Glont S E, Blows F M, et al. PD-L1 protein expression in breast cancer is rare, enriched in basal-like tumours and associated with infiltrating lymphocytes[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(7):1488.
- [41]Black M, Barsoum I B, Truesdell P, et al. Activation of the PD-1/PD-L1 immune checkpoint confers tumor cell chemoresistance associated with increased metastasis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(9):10557-10567.
- [42]Janakiram M, Abadi Y M, Sparano J A, et al. T cell coinhibition and immunotherapy in human breast cancer[J]. *Discov Med*, 2012, 14(77):229-236.
- [43]Dolan D E, Gupta S. PD-1 pathway inhibitors: changing the landscape of cancer immunotherapy[J]. *Cancer Control*, 2014, 21(3):231-237.
- [44]Kong Y M, Wei W Z, Tomer Y. Opportunistic autoimmune disorders: From immunotherapy to immune dysregulation[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1183(1):222.
- [45]Mall C, Sckisel G D, Proia D A, et al. Repeated PD-1/PD-L1 monoclonal antibody administration induces fatal xenogeneic hypersensitivity reactions in a murine model of breast cancer[J]. *Oncoimmunology*, 2015, 5(2):00-00.
- [46]Wang D H, Guo L, Wu X H. Checkpoint inhibitors in immunotherapy of ovarian cancer[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(1):33-9.
- [47]Fedorov VD, Themeli M, Sadelain M. PD-1- and CTLA-4-based inhibitory chimeric antigen receptors (iCARs) divert off-target immunotherapy responses[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(215):215ra172.
- [48]Joneja U, Vranic S, Swensen J, et al. Comprehensive profiling of metaplastic breast carcinomas reveals frequent overexpression of programmed death-ligand 1[J]. *J Clin Pathol*, 2017, 70(3):255.
- [49]Buisseret L, Specht J, Dees E C, et al. 14PKKEYNOTE-012: A phase Ib study of pembrolizumab (MK-3475) in patients (pts) with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC)[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(suppl 3):iii6.
- [50]Solinas C, Buisseret L, Garaud S, et al. 78PEvaluation of PDL1 expression in breast cancer by immunohistochemistry[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(suppl 3):iii25-iii26.
- [51]J Baar, J Abraham et al. Abstract OT2-01-10: Pilot study of carboplatin, nab-paclitaxel and pembrolizumab for metastatic triple-negative breast cancer (ongoing clinical trial) [J]. *Cancer Res*, 2017,77(4):OT2-01-10.
- [52]Carlson, H Robert. In Small Study, Advanced ER+/HER2- Breast Cancer Responds to Pembrolizumab[J]. *Oncology Times*, 2016, 38.
- [53]Li M, Xing S, Zhang H, et al. A matrix metalloproteinase inhibitor enhances anti-cytotoxic T lymphocyte antigen-4 antibody immunotherapy in breast cancer by reprogramming the tumor microenvironment[J]. *Onc Rep*, 2016, 35(3):1329-1339.
- [54]Heon E K, Wulan H, Macdonald L P, et al. IL-15 induces strong but short-lived tumor-infiltrating CD8 T cell responses through the regulation of Tim-3 in breast cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 464(1):360-6.

[收稿日期] 2017-10-11

[修回日期] 2017-12-01

[本文编辑] 韩丹