

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.06.015

· 综述 ·

## 乳腺癌非特异性免疫治疗研究进展

### Research progress on nonspecific immunotherapy in breast cancer

苗贤媛 综述<sup>1</sup>; 郭秋生<sup>1</sup>, 王晓稼 审阅<sup>1,2</sup> (1. 浙江中医药大学第二临床医学院, 浙江 杭州 310022; 2. 中国科学院大学附属肿瘤医院暨浙江省肿瘤医院乳腺肿瘤内科, 中国科学院肿瘤与基础医学研究所, 浙江 杭州 310022)

**[摘要]** 乳腺癌是全世界女性发病率最高的恶性肿瘤之一, 尽管在经过手术、化疗、放疗、内分泌药物及分子靶向药物等系统治疗后大部分患者能长期生存, 甚至治愈, 但仍有30%~40%的患者可能复发转移。近年来, 晚期乳腺癌的综合治疗取得了长足的进步, 主要是由于一系列新药的诞生, 特别是内分泌和靶向治疗药物, 其中免疫检查点抑制剂开启了全新的抗肿瘤治疗模式, 被认为是十分有效而免疫相关不良反应最小的免疫治疗方法, 已经成为国内外肿瘤治疗领域中颇具研究前景的方向之一。

**[关键词]** 乳腺癌; 免疫治疗; 肿瘤微环境; 免疫检查抑制点

**[中图分类号]** R737.9; R730.54; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)06-0685-07

在癌症免疫治疗捷报频传、不断创造奇迹的今天, 随着IMpassion130研究<sup>[1]</sup>结果报告的发表和FDA批准atezolizumab联合白蛋白紫杉醇一线治疗免疫细胞PD-L1阳性、晚期三阴性乳腺癌, 打开了乳腺癌免疫治疗的大门, 给众多乳腺癌患者带来新的希望。但是乳腺癌免疫治疗的研究过程颇为坎坷。2019年ASCO报告的多个有关PD-1单抗单药对比化疗治疗晚期三阴性乳腺癌的研究均以失败告终。只有KEYNOTE-522研究<sup>[2]</sup>, 首个评估pembrolizumab联合化疗用于早期三阴性乳腺癌新辅助/辅助治疗的前瞻性III期随机对照研究, 显示帕博利珠单抗联合化疗组显著提高了完全病理缓解率, 两者分别为64.8%和51.2% ( $P < 0.001$ )。目前关于乳腺癌非特异性免疫治疗的研究众多, 本文将围绕乳腺癌免疫微环境特征和非特异性免疫治疗的进展进行综述, 以期能够为相关研究、临床治疗提供新的思路。

#### 1 乳腺癌的免疫学特征

肿瘤细胞与免疫微环境的相互作用是一个持续动态的过程, 从最初的癌细胞产生到转移性肿瘤的发展, 这一过程是通过改变不同的免疫细胞在肿瘤微环境中的相互作用来实现的<sup>[3]</sup>。肿瘤微环境主要包括肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TILs)和来自免疫系统的其他细胞, 以及与免疫-肿瘤相关的生物标志物<sup>[4]</sup>。以往乳腺癌通常不被视为一种高度免疫原性的肿瘤, 但越来越多的研究结果证实乳腺癌的进展和免疫系统之间的关系密不可分。

##### 1.1 TILs

TILs是浸润肿瘤组织的单核免疫细胞, T淋巴细胞是TILs中最主要的淋巴细胞类型, 其次包括B淋

巴细胞、单核细胞和自然杀伤(NK)细胞<sup>[5]</sup>。TILs在改善乳腺癌临床预后和介导治疗反应中发挥重要作用。三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)和HER2阳性乳腺癌较激素阳性型乳腺癌有更高的TILs浸润, 其中TNBC患者的高TILs水平与良好的预后之间存在显著相关性。研究<sup>[6-7]</sup>数据表明TILs每增加10%, 远处复发的相对风险就降低13%, 死亡风险降低17%, 但在Luminal型和HER2阳性亚型中未观察到这种效应。TILs与一些治疗反应相关, 随着TILs的升高, TNBC接受新辅助治疗后病理完全缓解(pathological complete response, pCR)率显著增加, 并且TILs高浸润肿瘤细胞可能增加程序性死亡因子1(programmed death 1, PD-1)及其配体PD-L1的表达<sup>[8-9]</sup>, 这可能是TNBC对免疫检查点抑制剂治疗反应更强的原因, 但还需要进一步的研究。

CD3<sup>+</sup>T细胞包括CD4<sup>+</sup>调节性T细胞(Treg), CD4<sup>+</sup>辅助性T细胞(Th)和CD8<sup>+</sup>细胞毒性T淋巴细胞(CTL)。Treg细胞的主要功能是抑制免疫应答, 以限制过度的免疫反应, 通常人们认为高水平的Treg细胞与较差的预后相关; 但最近的研究<sup>[10]</sup>表明情况恰恰相反, 具有更高密度Treg细胞的ER阴性乳腺癌患者的生存率显著提高。Th细胞则是通过调节B细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞和巨噬细胞发挥免疫调节作用, 滤泡调节性T细胞(Tfh)是Th细胞的一个亚群, 在生发中心起

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No.81672597)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No.81672597)

**[作者简介]** 苗贤媛(1995-), 女, 硕士生, 主要从事乳腺癌的诊治及预防, E-mail: 15700068224@163.com

**[通信作者]** 王晓稼(WANG Xiaojia, corresponding author), 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事乳腺癌的诊治及预防研究, E-mail: wxiaojia0803@163.com

激活B细胞的作用,其在乳腺癌中的肿瘤浸润程度提示着更高的pCR和更长的无病生存期(DFS),尤其是HER2阳性乳腺癌患者<sup>[11]</sup>。另一方面,CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞是免疫系统清除肿瘤细胞的主要成分,乳腺癌中CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞浸润与PD-L1表达降低以及Foxp3<sup>+</sup>Treg细胞浸润增高有关。在ER阴性和HER2阳性乳腺癌中发现高水平的CD8<sup>+</sup>TILs提示着更好的临床预后,患者相对死亡风险显著降低,这种相关性在ER阴性乳腺癌中更为强烈<sup>[12-14]</sup>。

B淋巴细胞并没有显示出与T淋巴细胞同等程度的重要性,但是一些证据表明,TNBC和ER阴性乳腺癌中B淋巴细胞聚集可能比其他类型的乳腺癌更有意义,CD20<sup>+</sup>B细胞高浸润的特征可能识别出对新辅助化疗反应性更高的乳腺癌患者<sup>[7,15]</sup>。

不同于T、B细胞,NK细胞不需要预先致敏就能非特异性杀伤肿瘤细胞,其杀伤活性无主要组织相容性复合体(MHC)限制,也不依赖抗体。乳腺癌肿瘤细胞能够通过调节其受体和抑制因子来下调它们对NK细胞的敏感性,从而逃过免疫监视。一般来说,NK细胞与更好的预后有关,但目前关于NK细胞与乳腺癌亚型之间关联情况的研究很少<sup>[16]</sup>。

## 1.2 其他免疫细胞

肿瘤浸润树突状细胞(DCs)可表现出异常表型,如共刺激分子表达降低,抗原交叉表达变弱等,提示肿瘤环境因素可能使DCs的刺激作用减弱<sup>[17]</sup>。DCs表面高表达负调节分子T细胞免疫球蛋白黏蛋白-3(T-cell immunoglobulin mucin-3, TIM-3),体外研究发现,阻断TIM-3后,高表达CXCL9的CD103<sup>+</sup>DCs和CD8<sup>+</sup>T细胞相互作用,促进后者的免疫应答能力,增强抗肿瘤免疫作用。在乳腺癌中,TNBC的DCs数量高于其他侵袭性较弱的亚型,这可能是TNBC对TIM-3阻断剂疗效较其他亚型更为敏感的原因之一<sup>[18-20]</sup>。

肿瘤相关巨噬细胞(tumour-associated macrophages, TAMs)来源于外周血单核细胞,这些单核细胞被招募到TNBC免疫微环境中,并在刺激下发生M1或M2活化,通过抑制细胞因子的分泌、降低TILs的效应功能等多种机制促进肿瘤的生长和进展<sup>[21]</sup>。已经证实TAMs可以直接或间接地调节PD-1/PD-L1的表达,在乳腺癌中TAMs大多与较差的预后相关<sup>[22]</sup>。

骨髓来源的抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)是一组不成熟的髓细胞,其主要功能是通过分泌抑制细胞因子等方式抑制机体免疫系统。各阶段乳腺癌患者外周血中MDSCs均有升高,且与分期和转移呈正相关。肿瘤浸润MDSCs表达与乳腺癌患者的临床病理特征、新辅助化疗反应和预后相关,提示它们可能是新辅助化疗后临床结果的

潜在标志物,并有助于临床决策以改善乳腺癌的治疗<sup>[23-24]</sup>。

## 2 乳腺癌非特异性免疫抑制剂治疗

乳腺癌免疫治疗包括被动免疫治疗、主动免疫治疗和非特异性免疫抑制剂治疗。被动免疫治疗是指通过回输或注射体外分离T细胞或DC从而提高乳腺癌患者的免疫功能,也有疗效达到完全缓解的个案报道,但该方法总体成功率低,因此在临床上仍受到限制<sup>[25]</sup>。通过接种乳腺癌相关抗原疫苗激发机体对肿瘤产生持久的特异性免疫应答称为主动免疫,疫苗种类繁多,包括多肽疫苗、DNA疫苗以及单克隆抗体等,目前这些疫苗已经在多个临床试验中取得一定成效<sup>[26]</sup>。

通过阻断免疫检查点通路和激活机体抗肿瘤免疫应答从而发挥抗肿瘤效果的治疗方法称为非特异性免疫抑制剂治疗,目前明确的有免疫检查点包括PD-1/PD-L1、细胞T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)等的抑制剂<sup>[27]</sup>。当肿瘤细胞表面的免疫检查点配体与免疫细胞表面的受体结合,可抑制免疫细胞的活化、增殖,并调节多种细胞因子的表达和分泌,从而逃避免疫监视和清除<sup>[28]</sup>。

### 2.1 PD-1/PD-L1抑制剂

TNBC及HER-2阳性乳腺癌中PD-L1阳性表达率高于其他类型的乳腺癌,且表达水平与恶性程度呈正相关<sup>[29]</sup>。此外,有荟萃分析显示PD-L1表达与淋巴结转移、组织学分级等呈明显的相关性,提示PD-L1表达可能是乳腺癌预后的生物标志物<sup>[30]</sup>。PD-1/PD-L1信号通路在T细胞免疫应答中发挥重要的负调控功能,该信号通路的激活会诱导CTL的失能、耗竭、凋亡和细胞因子产生的减少,从而抑制抗肿瘤应答,导致肿瘤细胞发生免疫逃逸<sup>[31]</sup>。免疫检查点抑制剂PD-1/PD-L1抗体可以阻断这一信号通路,上调机体免疫应答能力。PD-1抗体(pembrolizumab、nivolumab)和PD-L1抗体(attezolizumab、avelumab、durvalumab)已经被批准上市。

Ib期试验KEYNOTE-012研究<sup>[32]</sup>结果提示,PD-1阻滞剂pembrolizumab明显提高转移性TNBC客观缓解率(ORR),并且疗效不受到先前治疗的影响。尽管所有患者在研究开始后的60d内都发生了疾病进展,且样本量较少,但是pembrolizumab单药的ORR大约是卡培他滨用于二线及以上TNBC的2倍,这是第一个证实PD-1抑制剂在转移性TNBC患者中的抗肿瘤活性和安全性的研究。之后的II期KEYNOTE-086研究<sup>[33-34]</sup>进一步表明进展期TNBC患者一线接受

pembrolizumab 治疗的 ORR 可能高于后线治疗 (ORR 分别为 21.4% 和 5.7%)。对比化疗用于二线及以上转移性 TNBC, 虽然免疫治疗 ORR 获益更明显, 但两者总生存时间 (OS) 暂未观察到显著差异<sup>[35]</sup>。

肿瘤快速进展或存在内脏危象的晚期乳腺癌患者, 往往需要在短期内迅速控制肿瘤生长以缓解症状, 将免疫检查点抑制剂与化疗相结合能够产生更高的应答率。与单纯化疗相比, atezolizumab 和白蛋白紫杉醇联合作为转移性 TNBC 的一线治疗在无疾病进展期 (PFS) 方面有显著改善, 展现出良好的抗肿瘤作用及可控的安全性。IMpassion 系列研究<sup>[1]</sup>展示了令人鼓舞的结果, 联合组的 OS 较对照组延长近 7 个月, 其中 PD-L1 阳性患者获益更为显著。另外一项 III 期 IMpassion132 试验<sup>[36]</sup>正在开展中, 旨在评估 atezolizumab 联合化疗用于接受 (新) 辅助蒽环类药物和紫杉烷治疗后 12 个月内发生进展且无法手术的局部晚期或转移性 TNBC 的疗效和安全性。因此检查点阻断剂联合放疗可能会增加转移性乳腺癌患者的离体效应。关于免疫治疗的时机, 免疫治疗前进行短周期其他治疗的诱导, 可能会更好地帮助抗原提呈, 提高 PD-1 阻断剂的抗肿瘤活性。TONIC 研究<sup>[37]</sup>数据表明, 短期多柔比星和顺铂可诱导更有利的肿瘤微环境, 并增加 TNBC 对 nivolumab 治疗反应的可能性。

大多数乳腺癌患者对检查点抑制剂的单一疗法具有耐药性, 放射治疗具有许多免疫刺激效应, 包括启动免疫系统、将免疫细胞募集到肿瘤环境中以及改变肿瘤微环境的免疫抑制效应<sup>[38]</sup>。放疗联合检查点抑制剂不仅能协同增强抗肿瘤疗效, 而且能诱导持久的放疗野外的反应。一项 II 期研究<sup>[39]</sup>结果提示 pembrolizumab 联合放疗用于进展期 TNBC 患者, 9 名可评估患者中有 3 名 (33%) 在辐照区以外有反应, 并且持久反应可达 49 周。另外几项评估放疗与新的免疫治疗方法的结合疗效的临床试验正在进行中<sup>[40]</sup>。

PD-1/PD-L1 抑制剂在 TNBC 新辅助治疗中也崭露头角, GEPARNUEVO 研究<sup>[41]</sup>在原发性 TNBC 中评估了在标准新辅助化疗中添加 durvalumab 的疗效, 结果表明在蒽环类/紫杉类标准新辅助化疗中加入 durvalumab 可提高 pCR 率 (53% vs 44%), 尤其是在开始化疗前单独使用 durvalumab 的患者。不论用于新辅助或者晚期治疗, 免疫治疗与化疗联合较传统化疗或免疫单药均使患者明显获益增加, 并且没有出现不可耐受的免疫相关不良反应。

除了疗效已经得到确定的 TNBC, HER2 阳性和激素受体阳性 (HR<sup>+</sup>) 的乳腺癌患者也进行了 PD-1/PD-L1 的相关临床试验。与 HER-2<sup>+</sup>乳腺癌和 TNBC

相比, HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup>乳腺癌中 TILs 和 PD-L1 表达水平较低, 对检查点抑制剂治疗的反应可能不明显。KEYNOTE-028 研究<sup>[42]</sup>将 pembrolizumab 单药用于 PD-L1 阳性 HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup>的进展期乳腺癌, ORR 大约为 12%。在 1b 期 JAVELIN 研究中, 其中 72 例使用 PD-L1 抗体 avelumab 治疗的转移性 HR<sup>+</sup>/HER2<sup>-</sup> 乳腺癌患者的 ORR 仅为 3%。然而, 在早期 HR<sup>+</sup>乳腺癌治疗中可能相反的结果, 在标准新辅助化疗中加入 pembrolizumab, 估计的 pCR 率从 13% 上升到 34%, 表明联合使用在新辅助治疗中可能对这一亚型有效<sup>[43]</sup>。

关于曲妥珠单抗和 durvalumab 的 Ib 期 CCTG IND.229 研究报告了令人失望的结果, 在 HER-2 阳性 PD-L1 阴性转移性乳腺癌患者中没有观察到显著的临床活性<sup>[44]</sup>; 这与 KEYNOTE-14 研究中 PD-L1 阴性患者结果相似<sup>[45]</sup>, 但 PD-L1 阳性患者 ORR 达 15%。另外来自 PHEREXA 试验<sup>[46]</sup>的总体生存数据表明, 对于先前接受过曲妥珠单抗的晚期 HER-2 阳性进展患者, 曲妥珠单抗和帕妥珠单抗联用具有双重 HER-2 抑制的临床活性, 可能会引起免疫激活, 使 HER2 阳性耐药性晚期乳腺癌对曲妥珠单抗治疗重新敏感, 尽管 PFS 延长并不十分显著。

## 2.2 CTLA-4 抑制剂

同 PD-1 一样, CTLA-4 也是一种表达于 T 细胞膜表面的负性共刺激分子, 其配体为来源于抗原提呈细胞 (APC) 和靶细胞 (肿瘤细胞) 表面的 B7 分子。两者结合后, 能够抑制 T 细胞活化、增殖及细胞因子分泌, 负性调节机体对肿瘤细胞的免疫应答。此外, CTLA-4 还可通过抑制 APC 的成熟和抗原提呈、促进 Treg 的扩增、诱导 APC 产生吲哚胺 2,3-双加氧酶等多种机制负向调控免疫应答<sup>[47]</sup>。因此, 阻断 CTLA-4 信号通路能够恢复免疫系统识别肿瘤细胞的能力。目前, 有两个人源化 CTLA-4 单克隆抗体在临床中使用, 即 tremelimumab 和 ipilimumab。ROBERT 等<sup>[48]</sup>将 tremelimumab 联合依西美坦治疗 ER 阳性、HER2 阴性的晚期乳腺癌患者, 其中大约 42% 的患者 (11 例) 达到超过 12 周的疾病稳定, 主要不良反应为轻到中度的腹泻、瘙痒、便秘和乏力等。ipilimumab 目前主要作为单药或联合 PD-1/PD-L1 阻滞剂治疗黑色素瘤等其他瘤种<sup>[49]</sup>。

临床前研究已经证实同时靶向 PD-1 和 CTLA-4 免疫检查点的联合治疗具有显著的抗肿瘤作用。PD-1 和 CTLA-4 联合阻断并联合疫苗能够促进小鼠 B16 黑素瘤肿瘤细胞的排斥反应, 并且协同增加小鼠肿瘤内表达 CTLA-4 和 PD-1 的 CD4<sup>+</sup>TILs 与 MDSCs 的比例<sup>[50]</sup>。III 期 CheckMate-067 研究<sup>[51]</sup>证实 nivolumab 联合 ipilimumab 的双免疫治疗明显提高黑

色素瘤患者 PFS 和 3 年生存率。但免疫联合治疗在乳腺癌中抗肿瘤作用的确切机制基础及疗效仍不清楚,需要相关的动物模型以及开展更多临床试验来进一步探索。

### 2.3 其他免疫检查点抑制剂

随着 CTLA-4 和 PD-1/PD-L1 分子负调控作用的发现及在抗肿瘤应用中的疗效,其他免疫检查点分子的研究也越来越多。目前,淋巴细胞活化基因-3 (lymphocyte activation gene-3, LAG-3)、TIM-3 等也是目前比较热门的肿瘤微环境中的抑制分子,某些相应的抑制剂已在晚期乳腺癌中进行临床研究。

**2.3.1 LAG-3** 在生理条件下,LAG-3 表达在活化的 T 细胞、NK 细胞、B 细胞和 DC 的膜上,在肿瘤微环境中,LAG-3 高表达于 TILs 表面,它能够负向调控 T 细胞功能,参与肿瘤免疫逃逸。LAG-3 的融合蛋白 IMP321 为一种 APC 活化剂,将 IMP321 联合紫杉醇用于进展期乳腺癌,持续 6 个周期,90% 的患者 PFS 超过 6 个月,并且未见 IMP321 相关不良反应<sup>[52]</sup>。随着免疫检查点的研究逐渐深入,LAG-3 有望成为继 PD-1 和 CTLA-4 之后新一代的免疫治疗靶点。

**2.3.2 TIM-3** TIM-3 主要表达于 CD4<sup>+</sup>Th 细胞、CD8<sup>+</sup>CTL、Treg 和 DC、NK 细胞、巨噬细胞等固有免疫细胞表面。TIM-3 作为一种免疫负调控分子,在多种肿瘤组织中的表达和激活与肿瘤的发生、发展有关<sup>[53]</sup>。TIM-3 可以与 PD-1 共表达于 TILs 表面,协同介导效应 T 细胞耗竭和功能障碍。在 TNBC 免疫应答的研究中发现,PD-1/PD-L1 共阻断可以进一步上调 TNBC 中 Treg 表面 TIM-3 的表达,这种代偿性抑制机制的出现很可能是 TNBC 发生肿瘤免疫逃避的主要原因<sup>[54]</sup>。Gal-9 是第一个被确定的 TIM-3 配体,TIM-3/Gal-9 通路一旦激活,可通过负调节 T 淋巴细胞来抑制肿瘤免疫应答。在体外实验<sup>[55]</sup>中发现,TNBC 和激素受体阳性型乳腺癌对 TIM-3 的阻断剂联合紫杉醇治疗具有良好的耐受性,肿瘤生长速度显著减慢,没有观察到显著的药物毒性。但目前关于 TIM-3/Gal-9 通路中关键靶点的研究较少,需要开展更多相关基础研究进一步明确。

## 3 结 语

在乳腺癌治疗中,不管是免疫单药治疗还是与其他治疗方式联合治疗均表现出强大的抗肿瘤作用及可控的安全性,尤其 PD-1/PD-L1 等免疫检查点表达阳性的患者。但是,关于 PD-1/PD-L1 等免疫抑制剂的适应证仍主要局限于转移性 TNBC 治疗对象,皮肤、胃肠道、内分泌和呼吸系统的免疫相关不良事件也值得警惕。不同临床研究结果存在一定差异,

主要原因包括样本量较小、研究目标人群基线特征差异、PD-L1 阳性定义不一致等。免疫治疗仍存在很多问题:(1)探索更有效的预测标志物,目前与免疫治疗疗效相关的预测因子包括 TILs、PD-1、肿瘤突变负荷 (TMB) 和微卫星不稳定性等,其中大多是关于 TILs 和 PD-1 表达与乳腺癌免疫治疗疗效关系的证据,其余几个指标均有待进一步验证。(2)寻找更加有效的联合治疗方案及顺序。与化疗、内分泌、放疗或第二种免疫药物等治疗方式联合,优化免疫治疗和其他治疗方法联合的顺序、扩大样本量、建立更多动物模型进行基础机制研究,进一步开展 III 期临床研究是未来的研究方向。(3)探索免疫治疗在不同分子亚型和不同分期乳腺癌患者中的疗效。(4)深入研究 ICIs 治疗引发的不良反应及其机制,以降低或避免毒性作用。

## [参 考 文 献]

- [1] SCHMID P, RUGO HS, ADAMS S, et al. Atezolizumab plus nabpaclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(1): 44-59. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30689-8.
- [2] 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. DOI:10.1056/NEJMoa1910549.
- [3] SHARMA P, HU-LIESKOVAN S, WARGO J A, et al. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy[J/OL]. *Cell*, 2017, 168(4):707-723[2019-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5391692/>. DOI:10.1016/j.cell.2017.01.017.
- [4] STOVGAARD ES, NIELSEN D, HOGDALLI E, et al. Triple negative breast cancer - prognostic role of immune-related factors: a systematic review[J]. *Acta Oncol*, 2018, 57(1): 74-82. DOI: 10.1080/0284186X.2017.1400180.
- [5] BURUGU S, ASLEH-ABURAYA K, NIELSEN TO. Immune infiltrates in the breast cancer microenvironment: detection, characterization and clinical implication[J]. *Breast Cancer*, 2017, 24(1): 3-15. DOI:10.1007/s12282-016-0698-z.
- [6] LOI S, SIRTAINÉ N, PIETTE F, et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(7):860-867. DOI: 10.1200/JCO.2011.41.0902.
- [7] LOI S, MICHIELS S, SALGADO R, et al. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(8):1544-1550. DOI:10.1093/annonc/mdu112.
- [8] SALGADO R, DENKERT C, CAMPBELL C, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and associations with pathological complete response and event-free survival in HER2-positive early-stage breast

- cancer treated with lapatinib and trastuzumab: a secondary analysis of the NeoALTTO trial[J/OL]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(4): 448-454 [2019-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5551492/>. DOI:10.1001/jamaoncol.2015.0830.
- [9] DENKERT C, LOIBL S, NOSKE A, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(1): 105-113. DOI:10.1200/JCO.2009.23.7370.
- [10] YEONG J, THIKE AA, LIM JC, et al. Higher densities of foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells are associated with better prognosis in triple-negative breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 163(1): 21-35. DOI:10.1007/s10549-017-4161-4.
- [11] GU-TRANTIEN C, LOI S, GARAUD S, et al. CD4<sup>+</sup> follicular helper T cell infiltration predicts breast cancer survival[J/OL]. *J Clin Invest*, 2013, 123(7): 2873-2892[2019-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3696556/>. DOI:10.1172/JCI67428.
- [12] LIU S, LACHAPELLE J, LEUNG S, et al. CD8<sup>+</sup> lymphocyte infiltration is an independent favorable prognostic indicator in basal-like breast cancer[J/OL]. *Breast Cancer Res*, 2012, 14(2): R48 [2019-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3446382/>. DOI:10.1186/bcr3148.
- [13] OKABE M, TOH U, IWAKUMA N, et al. Predictive factors of the tumor immunological microenvironment for long-term follow-up in early stage breast cancer[J/OL]. *Cancer Sci*, 2017, 108(1): 81-90 [2019-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5276839/>. DOI:10.1111/cas.13114.
- [14] PARK I H, KONG S Y, RO J Y, et al. Prognostic implications of tumor-infiltrating lymphocytes in association with programmed death ligand 1 expression in early-stage breast cancer[J]. *Clin Breast Cancer*, 2016, 16(1): 51-58. DOI:10.1016/j.clbc.2015.07.006.
- [15] MAHMOUD SM, LEE AH, PAISH EC, et al. The prognostic significance of B lymphocytes in invasive carcinoma of the breast [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 132(2): 545-553. DOI:10.1007/s10549-011-1620-1.
- [16] PARK IH, YANG HN, LEE KJ, et al. Tumor-derived IL-18 induces PD-1 expression on immunosuppressive NK cells in triple-negative breast cancer[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(20): 32722-32730[2019-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5464822/>. DOI:10.18632/oncotarget.16281.
- [17] TRAN JANCO J M, LAMICHHANE P, KARYAMPUDI L, et al. Tumor-infiltrating dendritic cells in cancer pathogenesis[J/OL]. *J Immunol*, 2015, 194(7): 2985-2991[2019-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4369768/>. DOI: 10.4049/jimmunol.1403134.
- [18] DE MIMGO PULIDO Á, GARDNER A, HIEBLER S, et al. TIM-3 Regulates CD103<sup>+</sup> Dendritic Cell Function and Response to Chemotherapy in Breast Cancer[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(1): 60-74. e6. DOI:10.1016/j.ccell.2017.11.019.
- [19] SISIRAK V, FAGET J, GOBERT M, et al. Impaired IFN- $\alpha$  production by plasmacytoid dendritic cells favors regulatory T-cell expansion that may contribute to breast cancer progression[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(20): 5188-5197. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3468.
- [20] 费腾, 李从镇, 路丽明. TIM-3 分子与肿瘤免疫抑制[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2020, 27(2): 199-203. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.02.015.
- [21] QIU S Q, WAAIJER S J, ZWAGER M C, et al. Tumor-associated macrophages in breast cancer: Innocent bystander or important player? [J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 70: 178-189. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.08.010.
- [22] 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. DOI: 10.1016/j.bbcan.2017.10.007.
- [23] LI F, ZHAO Y, WEI L, et al. Tumor-infiltrating Treg, MDSC, and IDO expression associated with outcomes of neoadjuvant chemotherapy of breast cancer[J/OL]. *Cancer Biol Ther*, 2018, 19(8): 695-705[2019-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6067871/>. DOI:10.1080/15384047.2018.1450116.
- [24] TOOR SM, SYED KHAJA AS, EI SALHAT H, et al. Myeloid cells in circulation and tumor microenvironment of breast cancer patients [J/OL]. *Cancer Immunol Immunother*, 2017, 66(6): 753-764[2019-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5445142/>. DOI:10.1007/s00262-017-1977-z.
- [25] ABBASI J. Immunotherapy leads to complete regression in late-stage breast cancer[J]. *JAMA*, 2018, 320(2): 127. DOI: 10.1001/jama.2018.9486.
- [26] 曾蕾伦, 吕铮, 崔久嵬. 乳腺癌免疫治疗研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2019, 26(1): 96-102. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2019.01.016.
- [27] NISHINO M, RAMAIYA NH, HATABU H, et al. Monitoring immune-checkpoint blockade: response evaluation and biomarker development[J/OL]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(11): 655-668[2019-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5445142/>. DOI:10.1038/nrclinonc.2017.88.
- [28] EMENS LA. Breast cancer immunotherapy: facts and hopes[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(3): 511-520[2019-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5796849/>. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3001.
- [29] NATHAN MR, SCHMID P. The emerging world of breast cancer immunotherapy[J]. *Breast*, 2018, 37: 200-206. DOI:10.1016/j.breast.2017.05.013.
- [30] WIMBERLY H, BROWN JR, SCHALPER K, et al. PD-L1 expression correlates with tumor-infiltrating lymphocytes and response to Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J/OL]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(4): 326-332[2019-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC25527356/>. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-013.
- [31] YARCHOAN M, HOPKINS A, JAFFEE EM. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition[J/OL]. *N Engl J Med*, 2017, 377(25): 2500-2501[2019-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC29262275/>. DOI:10.1056/NEJMc1713444.
- [32] NANDA R, CHOW LQ, DEES EC, et al. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: phase Ib KEYNOTE-012 study[J/OL]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(21): 2460-2467 [2019-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6816000/>. DOI:10.1200/JCO.2015.64.8931.
- [33] ADAMS S, SCHMID P, RUGO HS, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast can-

- cer: cohort A of the phase II KEYNOTE-086 study[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(3): 397-404. DOI:10.1093/annonc/mdy517.
- [34] 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.
- [35] WINER EP, DANG T, KARANTZA V, et al. KEYNOTE-119: phase III study of single-agent pembrolizumab versus single-agent chemotherapy for metastatic triple negative breast cancer (mTNBC) [C]. 2016, ASCO.
- [36] CORTES J, ANDRE F, GONCALVES A, et al. IMpassion132 phase III trial: atezolizumab and chemotherapy in early relapsing metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Future Oncol*, 2019, 15(17): 1951-1961. DOI: 10.2217/fon-2019-0059.
- [37] VOORWERK L, SLAGTER M, HORLINGS HM, et al. Immune induction strategies in metastatic triple-negative breast cancer to enhance the sensitivity to PD-1 blockade: the TONIC trial[J]. *Nat Med*, 2019, 25(6): 920-928. DOI: 10.1038/s41591-019-0432-4.
- [38] HU ZI, HO AY, MCARTHUR HL. Combined radiation therapy and immune checkpoint blockade therapy for breast cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 99(1): 153-164. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.05.029.
- [39] FORCE J, LEAL JHS, MCARTHUR HL. Checkpoint blockade strategies in the treatment of breast cancer: where we are and where we are heading[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2019, 20(4):35. DOI: 10.1007/s11864-019-0634-5.
- [40] KANG J, DEMARIA S, FORMENTI S. Current clinical trials testing the combination of immunotherapy with radiotherapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2016, 4:51[2019-11-10].<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5028964>. DOI:10.1186/s40425-016-0156-7.
- [41] 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. DOI: 10.1093/annonc/mdz158.
- [42] RUGO HS, DELORD JP, IM SA, et al. Safety and antitumor activity of pembrolizumab in patients with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(12): 2804-2811. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-3452.
- [43] DIRIX LY, TAKACS I, JERUSALEM G, et al. Avelumab, an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a phase 1b JAVELIN solid tumor study[J/OL]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 167(3):671-686[2019-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5807460>. DOI:10.1007/s10549-017-4537-5.
- [44] CHIA S, BEDARD PL, HILTON J, et al. A phase 1b trial of durvalumab in combination with trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer (CCTG IND.229) [J/OL]. *Oncologist*, 2019, 24(11): 1439-1445[2019-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6853090>. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0321.
- [45] LOI S, GIOBBE-HURDER A, GOMBOS A, et al. Phase 1b/II study evaluating safety and efficacy of pembrolizumab and trastuzumab in patients with trastuzumab-resistant HER2-positive metastatic breast cancer: results from the PANACEA (IBCSG 45-13/KEYNOTE-014) study[C]. 2017, SABCS.
- [46] URRUTICOECHEA A, RIZWANULLAH M, IM SA, et al. Randomized phase III trial of trastuzumab plus capecitabine with or without pertuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer who experienced disease progression during or after trastuzumab-based therapy[J]. *J Clin Oncol*. 2017;35(26):3030-3038. DOI:10.1200/JCO.2016.70.6267.
- [47] EMENS LA, ASCIERTO PA, DARCY PK, et al. Cancer immunotherapy: opportunities and challenges in the rapidly evolving clinical landscape[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 81(1): 116-129. DOI:10.1016/j.ejca.2017.01.035.
- [48] VONDERHEIDE RH, LORUSSO PM, KHALILI 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. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-10-0505.
- [49] WEBER J, MANDALA M, DEL VECCHIO M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(19): 1824-1835. DOI: 10.1056/NEJMoa1709030.
- [50] CURRAN MA, MONTALVO W, YAGITA H, et al. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(9):4275-4280[2019-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2840093>. DOI: 10.1073/pnas.0915174107.
- [51] HODI FS, CHIARION-SILENI V, GONZALEZ R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(11): 1480-1492. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30700-9.
- [52] SOLINAS C, GARAUD S, DE SILVA P, et al. Immune checkpoint molecules on tumor-infiltrating lymphocytes and their association with tertiary lymphoid structures in human breast cancer[J/OL]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1412[2019-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5021038>. DOI:10.3389/fimmu.2017.01412.
- [53] DAS M, ZHU C, KUCHROO V K. Tim-3 and its role in regulating anti-tumor immunity[J/OL]. *Immunol Rev*, 2017, 276(1):97-111[2019-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5512889>. DOI: 10.1111/imr.12520.
- [54] SALEH R, TOOR SM, KHALAF S, et al. Breast cancer cells and PD-1/PD-L1 blockade upregulate the expression of PD-1, CTLA-4, TIM-3 and LAG-3 Immune checkpoints in CD4<sup>+</sup> T cells[J/OL]. *Vaccines (Basel)*, 2019, 7(4): 149[2019-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5021038>. DOI:10.3390/vaccines7040149.
- [55] DE MIMGO, PULIDO Á, GARDNER A, et al. TIM-3 regulates CD103<sup>+</sup> dendritic cell function and response to chemotherapy in breast cancer[J/OL]. *Cancer Cell*, 2018, 33(1): 60-74[2019-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5764109>. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.11.019.

[收稿日期] 2019-12-25

[修回日期] 2020-04-28

[本文编辑] 韩丹