

# 三阴性乳腺癌免疫治疗的研究进展

马萍 陈丽 赵远 唐文如 盛苗苗\*

(昆明理工大学, 衰老与肿瘤分子遗传学实验室, 昆明 650500)

**摘要** 三阴性乳腺癌是一种雌激素受体、孕激素受体阴性和人表皮生长因子受体-2低表达的乳腺癌。与其他亚型的乳腺癌相比, 三阴性乳腺癌具有侵袭潜能强、复发率高、预后较差等特点, 是乳腺癌中最棘手的一种类型, 目前其在临床上缺少有效的治疗方案。免疫治疗作为一种新的临床治疗方法, 对三阴性乳腺癌的治疗具有重要的临床意义, 为患者提供了新的治疗选择。该文就近年来三阴性乳腺癌免疫治疗的研究进展作一综述, 主要内容包括三阴性乳腺癌的分子分类、主动免疫治疗、被动免疫治疗、溶瘤免疫治疗以及免疫治疗的前景。

**关键词** 三阴性乳腺癌; 免疫治疗; 免疫检查点抑制剂

## Research Progress on Immunotherapy in Triple-Negative Breast Cancer

MA Ping, CHEN Li, ZHAO Yuan, TANG Wenru, SHENG Miaomiao\*

(Laboratory of Molecular Genetics of Aging & Tumor, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China)

**Abstract** Triple-negative breast cancer is a kind of breast cancer with negative estrogen receptor and progesterone receptor, and low expression of human epidermal growth factor receptor-2. Compared with other subtypes of breast cancer, triple-negative breast cancer has the characteristics of strong invasive potential, high recurrence rate and poor prognosis. It is one of the most intractable types of breast cancer. At present, there is a lack of effective treatment. As a new clinical treatment, immunotherapy has great clinical significance for the treatment of triple-negative breast cancer, and provides new treatment options for patients. The present article reviews the research progresses of immunotherapy for triple-negative breast cancer in recent years. The main contents cover the molecular classification, active immunotherapy, passive immunotherapy, oncolytic immunotherapy, and the prospect of immunotherapy for triple-negative breast cancer.

**Keywords** triple-negative breast cancer; immunotherapy; immune checkpoint inhibitors

三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)是乳腺癌的一种亚型, 其特征是缺乏雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterin receptor, PR)和人表皮生长因子受体-2(human epithelial growth factor receptor-2, HER-2)的蛋白表达<sup>[1-2]</sup>。在临床上, TNBC是一种侵袭性很强的乳腺癌亚型, 约占所有乳腺癌的10%~20%<sup>[3]</sup>。与其他亚型的乳腺癌相比, TNBC

患者具有总生存期(overall survival, OS)短、恶性程度高、侵袭潜能强、复发率高等特点, 确诊时往往已处于晚期, 内脏转移风险较高, 预后较差<sup>[4-5]</sup>。

TNBC的临床和分子异质性现在得到了很好的认识。基因表达分析显示, 免疫标记物、雄激素受体、间充质表型、干细胞标记物和基础标记物都与TNBC的亚型相关<sup>[6]</sup>。根据转录组学研究结果, 可

收稿日期: 2020-04-21 接受日期: 2020-06-15

国家自然科学基金(批准号: 81560451)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 0871-65920753, E-mail: shengmm@aliyun.com

Received: April 21, 2020 Accepted: June 15, 2020

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81560451)

\*Corresponding author. Tel: +86-871-65920753, E-mail: shengmm@aliyun.com

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5367>

将TNBC分为6种亚型,分别是基底1型(basal-like 1)、基底2型(basal-like 2)、免疫调节型(immunomodulatory)、间质型(mesenchymal)、间质干细胞型(mesenchymal stem-like)和管腔雄激素受体型(luminal androgen receptor)<sup>[2]</sup>。其中,基底1型与DNA损伤修复及细胞周期改变有关,可能对铂类敏感;基底2型与生长因子信号通路、糖酵解及糖异生途径有关;间质型与间质干细胞型主要与细胞运动与分化、肿瘤干细胞生长因子调节有关,而且与上皮细胞向间充质细胞转化密切相关,前者对磷脂酰肌醇-3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)通路抑制剂敏感,后者对酪氨酸激酶抑制剂敏感;管腔雄激素受体型表现出对雄激素受体抑制剂比卡鲁胺和PI3K抑制剂不同程度的敏感性。免疫调节型的免疫治疗敏感性高,对程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)及其配体(programmed death-ligand 1, PD-L1)抑制剂、肿瘤疫苗等表现出更为敏感的特性<sup>[7]</sup>。

目前在临床上,激素受体阳性肿瘤患者接受内分泌治疗,少数患者同时接受化疗;HER-2阳性肿瘤患者接受HER-2靶向抗体或小分子抑制剂治疗并联合化疗<sup>[8]</sup>。因为TNBC缺乏在其他类型的乳腺癌中表达的靶向受体,所以治疗这种侵袭类型的乳腺癌是具有挑战性的。常规化疗仍然是早期和晚期TNBC患者的主要治疗选择<sup>[9]</sup>,基于蒽环类和紫杉烷的化疗是主要的治疗方法<sup>[10]</sup>。据报道,在过去的几年里,用含铂和钨的药物进行新辅助化疗对部分化疗敏感的TNBC患者产生了治疗效果<sup>[7,11]</sup>。然而,尽管采取了全面和积极的治疗,超过50%的TNBC患者(I~III期)仍会复发,并且超过37%的患者会在5年内死亡<sup>[9]</sup>。在这方面,多种抗癌药物多药耐药(multidrug resistance, MDR)的分子机制显著降低了人类各种恶性肿瘤的化疗效果<sup>[12-13]</sup>。因此,开发新的治疗TNBC的有效方法,已成为乳腺癌研究的主要热点之一<sup>[14]</sup>。根据NCCN指南和中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范,对TNBC这类适合行新辅助治疗的疾病,可先行新辅助治疗,以便更好地评估患者对系统治疗的反应,从而调整辅助治疗的选择,以获得更好的长期生存。应积极推动新型药物的临床研究及生物预测标志物的探索性分析,从新辅助治疗到手术、到术后辅助治疗全过程环环相扣、层层推进<sup>[15-16]</sup>。值得注意的是,通过重塑宿主免疫系统来根除肿瘤细胞的癌症免疫治疗方法最近已成为一个被广泛关注的

研究领域,并在治疗TNBC方面显示出了巨大的前景<sup>[17]</sup>。

## 1 TNBC的免疫治疗

### 1.1 免疫检查点抑制剂

免疫检查点是在人体免疫系统中起保护作用的分子,它可以防止T细胞被过度激活而导致的炎症损伤等。而肿瘤细胞利用人体免疫系统这一特性,通过使免疫检查点分子过度表达,抑制人体免疫系统反应,逃脱人体免疫监视与杀伤,从而促进肿瘤细胞的生长<sup>[18]</sup>。目前,研究和应用最广泛的免疫检查点抑制剂包括PD-1及其配体PD-L1的抑制剂、细胞毒性T淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4)等。免疫检查点抑制剂治疗通过抑制免疫检查点活性,重新激活T细胞对肿瘤的免疫应答效应,从而达到抗肿瘤的作用,这也使其成为对抗肿瘤的新武器。临床上采用该疗法后,部分患者可以获得持久的临床疗效,并且在数年内无任何肿瘤有关的临床症状(表1)。

**1.1.1 PD-1抑制剂** Pembrolizumab和Nivolumab是2种靶向PD-1(T细胞上的一种跨膜蛋白)的单克隆抗体。Pembrolizumab是与PD-1结合的人源化单克隆抗体,而Nivolumab是与PD-1结合的全人化单克隆抗体。这2种单克隆抗体通过与T细胞上的PD-1结合,竞争性地阻断了其与肿瘤细胞上PD-L1的相互作用,因此使免疫应答被上调,进而杀死异常的肿瘤细胞。

Pembrolizumab也被称为Lambrolizumab,是一种用于治疗转移性TNBC的免疫检查点抑制剂。Pembrolizumab是一种针对PD-1的IgG4同型抗体,可激活免疫系统的抗癌机制。它被FDA批准用于任何含有某些遗传异常(微卫星不稳定或错配修复缺陷)的转移性实体肿瘤,例如黑色素瘤。但FDA还没有批准Pembrolizumab在美国被用于治疗TNBC<sup>[24]</sup>。

Nivolumab是一种抗PD-1单克隆抗体。在TNBC患者中进行的Nivolumab随机试验(II期)的结果表明,无论是用化疗还是用放疗来启动肿瘤微环境,都能获得很高的抗癌应答率。给予转移性TNBC患者Nivolumab(3 mg/kg),该方案的临床收益率为25%,可以使患者病情稳定<sup>[25-26]</sup>。

**1.1.2 PD-L1抑制剂** Atezolizumab、Avelumab和Durvalumab是针对肿瘤细胞上的跨膜蛋白PD-L1的单克隆抗体。Atezolizumab是人源化的IgG1同型单克隆

表1 不同免疫检查点抑制剂的作用效果评价

Table 1 Evaluation of the effects of different immune checkpoint inhibitors

免疫检查点 Immune checkpoint	免疫检查点抑制剂 Immune checkpoint inhibitor	试验结果 Test result	参考文献 References
Single agent immunotherapy			
PD-1	Pembrolizumab	ORR: 18.5%, median PFS: 1.9 months, median OS: 11.2 months	[19]
PD-L1	Avelumab	ORR: 22.2%, median PFS: 1.5 months, median OS: 9.2 months	[20]
PD-L1	Atezolizumab	ORR: 12.7%, median PFS: 1.9 months, median OS: 8.9 months	[21]
Combination of immunotherapy and chemotherapy			
PD-1	Eribulin+pembrolizumab	ORR: 30.6%, median PFS: 4.2 months, median OS: 17.7 months	[22]
PD-L1	Nab-paclitaxel+atezolizumab	ORR: 58.9%, median PFS: 7.5 months, median OS: 25 months	[23]

PD-1: 程序性死亡受体-1; PD-L1: 程序性死亡配体1; ORR: 客观缓解率; PFS: 无进展生存期; OS: 总生存期。

PD-1: programmed death-1; PD-L1: programmed death-ligand 1; ORR: objective response rate; PFS: progression-free survival; OS: overall survival.

抗体,与PD-L1选择性结合,而Avelumab和Durvalumab是完全与PD-L1结合的人IgG1单克隆抗体。

Atezolizumab是一种经人工处理的、人源化的、IgG1同型的抗PD-L1单抗,可阻止免疫检查点PD-L1与T淋巴细胞表面受体PD-1结合,并诱导T细胞的抗肿瘤活性。FDA已经批准了一种由Atezolizumab加纳米颗粒白蛋白结合(nanoparticle albumin-bound, NAB)紫杉醇组成的联合疗法,用于治疗PD-L1阳性的TNBC转移或无法切除的局部晚期肿瘤,该联合疗法能显著延长PD-L1阳性患者的无进展生存期和OS<sup>[23]</sup>。

Avelumab是一种IgG1人类免疫球蛋白抗体和抗PD-L1单抗。2017年, FDA批准了这种免疫检查点抑制剂被用于治疗默克尔细胞癌。在一项临床试验研究(I期)中,实体瘤表达PD-L1并且以前接受过蒽环类药物治疗的癌症患者接受了Avelumab治疗。从安全的角度来看, Avelumab被证明是可以耐受的,患者从Avelumab中获得了临床益处<sup>[27]</sup>。在A-BVERE试验(III期随机试验)中, Avelumab已被作为TNBC患者的辅助治疗进行了研究,结果包括无病生存期(disease-free survival, DFS)和OS的改善以及安全状况,这项研究计划于2023年6月完成。

Durvalumab是另一种能抑制PD-L1与PD-1结合的抗体。Durvalumab作为一种检查点抑制剂药物,于2017年获得FDA批准用于癌症免疫治疗。在GeparNuevo第二阶段研究中, Durvalumab已被用于早期TNBC患者,且与安慰剂治疗组患者相比疗效

有显著改善( $P=0.045$ )<sup>[28]</sup>。

1.1.3 CTLA-4抑制剂 另一个T细胞活性的功能性抑制剂是免疫检查点分子CTLA-4(与CD28同源)。它可以与树突状细胞上存在的CD80和CD86结合,从而阻止T细胞介导的免疫应答。因此,与免疫检查点抑制剂PD-1/PD-L1的抑制机制类似, CTLA-4抗体通过阻断肿瘤微环境通路中的Foxp3<sup>+</sup>调节性T细胞,使T细胞扩增,增强肿瘤细胞的排斥反应,诱导抗肿瘤免疫<sup>[29-30]</sup>。Ipilimumab是一种CTLA-4阻滞剂,于2011年被FDA批准用于治疗转移性黑色素瘤,并产生了持久而强大的抗癌治疗效果,导致肿瘤缩小和消退。JIA等<sup>[31]</sup>在对黑色素瘤抗原家族进行的研究中发现, CTLA-4抑制剂可能对表达黑色素瘤抗原-A(melanoma antigen-A, MAGE-A)的TNBC患者产生更强的免疫反应。

1.1.4 CD73抑制剂 阻断PD-1、PD-L1和CTLA-4的引入和批准已被证明是晚期癌症治疗的一大进步,然而,在一些癌症患者中对这些治疗方式并没有产生适当的反应。此外,许多癌症患者只在疾病初期对抗CTLA-4和PD-1/PD-L1阻断有反应,这表明肿瘤微环境中的额外补偿免疫抑制机制发挥了作用<sup>[32-33]</sup>。腺苷信号转导是另一种重要的免疫抑制机制,近年来其成为了肿瘤免疫治疗的新靶点而备受关注。在低氧条件下,腺苷由CD73胞外酶(细胞表面蛋白)产生。它会抑制缺氧性肿瘤微环境中的抗癌免疫系统。CD73和CD39通过将三磷酸腺苷(adenosine triphos-

phate, ATP)降解为腺苷,而在抑制宿主免疫系统方面发挥重要作用。CD73是调节癌症进展的关键分子。此外,腺苷信号已被证明是导致患者预后不良的信号。因此,通过抑制CD73的功能或阻断其腺苷2B受体(adenosine 2B receptor, A2BR)来靶向腺苷信号传导可为TNBC患者提供一种新的治疗方式<sup>[34-35]</sup>。

## 1.2 肿瘤疫苗

肿瘤疫苗是利用肿瘤细胞、肿瘤抗原或其他相关生物因子刺激宿主产生有效的抗肿瘤免疫反应的一种疫苗。肿瘤疫苗既可以被用来治疗现有的癌症,也可以被用来预防癌症的发展。治疗现有癌症的疫苗被称为治疗性肿瘤疫苗。与放疗、化疗等其他治疗方法相比,肿瘤疫苗具有特异性高、副作用小等优点。然而,由于目前技术的限制,利用肿瘤疫苗治疗癌症患者的成功率并不能令人满意<sup>[31]</sup>。

**1.2.1 叶酸受体 $\alpha$**  TPIV200是一种基于叶酸受体 $\alpha$ (folate receptor alpha, Fra)的候选疫苗,目前正在对TNBC患者进行TPIV200的临床研究(第二阶段)。这项临床试验正在测试TapImmune公司为患有TNBC的妇女接种TPIV200疫苗后的癌症预防效果。TPIV200疫苗可诱导CD8<sup>+</sup> T细胞和CD4<sup>+</sup> T细胞对表达Fra(在许多恶性肿瘤如TNBC中过表达)的靶肿瘤产生免疫应答。本研究的主要终点是无病生存期,次要终点是治疗方式的安全性和耐受性。研究人员还将研究Fra在肿瘤中的表达水平。TPIV200还被用作乳腺癌和卵巢癌患者的单一药物或与其他疗法联合使用<sup>[36]</sup>。

**1.2.2 癌症睾丸抗原** 目前已知的肿瘤睾丸抗原(cancer testis antigen, CTA)有100多种,其中许多是重要的睾丸抗原。它们在一系列不同的癌症中都有表达,包括乳腺癌。在正常情况下,CTA在成体细胞中不表达。然而,它们的表达在恶性肿瘤和各种癌症中都能被检测到。在TNBC中,CTA的不同成员均有表达,其中NY-ESO-1(New York-esophageal-1)和黑色素瘤相关抗原(melanoma-associated antigens, MAGEs)是所有CTA中含量最丰富的。这使得这些肿瘤相关抗原适合被用于设计TNBC疫苗<sup>[37]</sup>。

SP17是精子蛋白17,存在于人精子鞭毛中,在精子成熟过程中可被检测到。像CTA家族的其他成员一样,SP17在宫颈癌、卵巢癌、乳腺癌亚型以及包括子宫内膜癌和骨髓瘤在内的其他恶性肿瘤中都可以被检测到。SP17在来源于不同组织的不同肿瘤

中表达,使其成为人类不同来源肿瘤免疫治疗的共同靶点。特别地,SP17主要在乳腺癌组织、乳腺癌细胞系和TNBC中表达<sup>[38]</sup>。MIRANDOLA等<sup>[38]</sup>用抗SP17抗体构建了能够杀伤乳腺癌细胞的细胞毒性T淋巴细胞。CTA家族的另一个成员是在TNBC中常见的NY-ESO-1。TNBC中NY-ESO-1的检测有助于为患者设计合适的免疫治疗方案,它在TNBC中的表达导致肿瘤微环境中肿瘤浸润性淋巴细胞的增加,从而导致针对TNBC更强的体液免疫应答<sup>[39]</sup>。

**1.2.3 人 $\alpha$ -乳清蛋白** 人 $\alpha$ -乳清蛋白是治疗和预防TNBC的候选疫苗靶点。这种免疫原性蛋白已经通过不同的实验程序在人类患者和小鼠模型中被证明在TNBC中表达。在正常组织中, $\alpha$ -乳蛋白的表达仅限于哺乳期的乳房,实验表明, $\alpha$ -乳蛋白在人类其他组织中不表达。这表明 $\alpha$ -乳清蛋白可以被认为是设计TNBC疫苗的一个很好的候选者<sup>[40]</sup>。

**1.2.4 DR5 DNA疫苗** 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体受体2(TNF-related apoptosis inducing ligand receptor 2, TRAIL-R2),也被称为DR5,可与TRAIL结合后介导细胞凋亡。它在多种实体肿瘤中过度表达。在BALB/c小鼠模型中,使用DR5 DNA的DNA疫苗策略可以诱导促凋亡抗体的表达,从而通过凋亡来触发肿瘤细胞的死亡。此外,疫苗还能诱导DR5特异性T细胞分泌干扰素- $\gamma$ 。这项研究工作发现,DR5可被用作TNBC疫苗的免疫原性靶点<sup>[30]</sup>。

**1.2.5 树突状细胞融合疫苗** 树突状细胞(dendritic cell, DC)融合疫苗已经在TNBC中进行了试验。与对照组相比,利用电融合技术进行体外融合的DC与TNBC细胞以及T淋巴细胞共培养时能显著刺激T细胞的增殖<sup>[41]</sup>。杀伤肿瘤的白细胞介素-12(interleukin-12, IL-12)和 $\gamma$ 干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )水平升高证明了DC融合疫苗对肿瘤细胞的特异性细胞毒性作用。在TNBC患者中,观察到化疗对DC细胞数量有负面影响,这降低了主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)分子的表达及其传递抗原的能力。因此,具有过敏活性的同源DC被用于生产融合疫苗。这种类型的DC/TNBC细胞融合疫苗可以呈现肿瘤细胞抗原,刺激机体产生针对TNBC的肿瘤特异性免疫反应。因此,这一策略可能为TNBC患者的临床治疗提供一种潜在的新方法<sup>[41]</sup>。

**1.2.6 个性化肽疫苗接种** 已经有报道了个

性化肽疫苗接种 (personalized peptide vaccination, PPV) 治疗 TNBC 的有效性<sup>[42]</sup>。在 PPV 治疗转移性复发 TNBC 患者的 II 期试验中, 观察到部分 TNBC 患者 (1/18) 在注射 PPV 后产生完全免疫应答, 1 例 (1/18) 患者表现为部分免疫应答。此外, PPV 似乎是安全的, 因为它没有在这些患者中引起严重的不良反应。这些结果提示, PPV 在治疗 TNBC 患者方面具有潜力。

### 1.3 溶瘤病毒治疗

溶瘤病毒具有感染和杀伤肿瘤细胞的治疗活性, 但对正常细胞无细胞毒性。感染恶性组织为病毒提供了一个机会, 可以对抗正常细胞中存在的翻译抑制和抗病毒凋亡的复杂机制<sup>[43]</sup>。被这些病毒感染的癌细胞通过凋亡诱导自毁, 或通过自噬和坏死而死亡。感染后, 病毒通常会使其细胞调节机制失活, 并控制包括死亡机制在内的癌细胞分子途径。然后, 细胞资源将被用于合成病毒亚基和组装新的感染性颗粒。作为病毒爆发的结果, 邻近未受感染的癌细胞将被释放的溶瘤病毒杀死。美国 FDA 批准的第一个被用于治疗癌症的活病毒 T-Vec 可优先感染和裂解肿瘤细胞<sup>[44]</sup>。对于 TNBC, 嵌合副痘病毒 CF189 是一种有效的溶瘤病毒。CHOI 等<sup>[45]</sup>发现, CF189 对 TNBC 细胞产生了有效的体外细胞毒性, 低剂量即可在体内产生较强的抗肿瘤作用, 以上结果表明, 溶瘤免疫治疗对于 TNBC 患者可能是一种新型治疗方法。

### 1.4 细胞疗法

在一项对 90 例 TNBC 患者进行切除手术的研究中, 45 名患者接受了化疗或放疗, 其余 45 名患者接受了细胞因子诱导杀伤 (cytokine-induced killer, CIK) 细胞输注治疗加放疗或化疗<sup>[46]</sup>。这项研究表明, 与常规放疗或化疗相比, 接受 CIK 辅助治疗的 TNBC 患者的 DFS 和 OS 显著延长。多因素分析显示, CIK 辅助治疗是影响 TNBC 患者预后的独立因素。CIK 辅助治疗可显著提高病理级 TNBC 患者的 DFS 和 OS, 提示化疗辅助 CIK 治疗能有效预防 TNBC 复发, 延长患者生存期。

### 1.5 嵌合抗原受体 T 细胞疗法

近年来, 许多嵌合抗原受体 (chimeric antigen receptors, CAR)-T 细胞治疗方法被研究并尝试用于临床研究。CAR-T 细胞治疗是利用基因工程来修饰 T 细胞, 通过特异性的嵌合抗体来识别和杀死肿瘤细胞。SONG 等<sup>[29]</sup>构建了一个嵌合抗原受体, 并将编

码此受体的基因插入到 T 淋巴细胞中。这些 T 淋巴细胞在体外被扩增纯化, 然后输入体内杀死 TNBC 细胞, 抑制肿瘤细胞的生长和侵袭。CAR-T 疗法只适用于免疫系统完好的患者, 需要在患者免疫未被抑制时进行。

### 1.6 microRNAs 免疫相关分子途径

与非 TNBC 患者相比, TNBC 患者中 miR-200b (microRNA-200b) 的表达较低<sup>[47]</sup>。miR-200b 是上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 的细胞自主抑制因子, 参与肿瘤转移。miR-200b 的过表达与信号转导和转录激活因子 1 (signal transducer and activator of transcription, STAT1) 和染色体维持蛋白 1 (chromosome maintenance protein 1, CRM1) 的表达下调有关<sup>[48]</sup>。因此, miR-200b 过表达会导致乳腺癌 1 号基因 (breast cancer 1, BRCA1) 核滞留, 同时使得 CRM1 和 STAT1 的表达下调。miR-200b 介导的 BRCA1 核滞留也与 TNBC 细胞中 PD-L1 的显著下调有关。由此得出, 通过 STAT1 转录调控 CRM1, miR-200b 介导的 BRCA1 核滞留可能下调 TNBC 中 PD-L1 的表达。因此, miR-200b 可被用于转移性 TNBC 的治疗, 并可通过抑制 PD-L1 逆转化疗免疫耐药。

## 2 免疫治疗联合治疗

为了增强 TNBC 的抗肿瘤作用, 将免疫治疗与其他新药 (靶向治疗、化疗或放射治疗) 联合进行研究已引起人们的极大兴趣。

### 2.1 免疫治疗联合化疗

化疗目前是 TNBC 的主要治疗方法, 包括辅助治疗和转移治疗。目前, TNBC 的辅助化疗标准是蒽环类、环磷酰胺或紫杉烷联合治疗。然而, 研究表明, 基于蒽环类药物和奥沙利铂的化疗需要完全免疫才能达到最佳治疗效果<sup>[49]</sup>。

大多数早期 (I~III 期) TNBC 患者由于以下几个原因而接受新辅助化疗。首先, TNBC 通常对新辅助化疗反应良好, 肿瘤患者可以成为保乳手术的候选者, 否则会被建议行乳房切除术。此外, 一方面患者对新辅助化疗的反应与其 OS 有很好的相关性, 因此表现出完全病理反应的 TNBC 患者有更高的生存率。另一方面, 那些接受新辅助化疗且在手术中有残留病灶的患者预后要差得多, 他们的两年生存率不到 60%<sup>[50]</sup>。由于复发在接受新辅助化疗的有残留

病灶的患者中很常见,而且可能是由于宿主免疫抑制细胞的二次扩张、免疫效应器的耗尽或出现耐化疗的肿瘤<sup>[49]</sup>,因此,建议进一步使用免疫治疗联合化疗进行治疗。

## 2.2 免疫治疗联合放疗

电离放射治疗是治疗多种癌症的一种有价值的方法。放射治疗可导致肿瘤抗原和损伤相关分子模式分子(damage associated molecular pattern, DAMP)的释放,激活天然免疫和获得性免疫并增强肿瘤细胞的免疫原性<sup>[51]</sup>。放射治疗在增强ATP功能、通过重新编程巨噬细胞而克服T细胞排斥反应和增强T细胞效应器活性等方面发挥着重要作用<sup>[52]</sup>。多项研究表明,放疗和抗PD-1/PD-L1同时治疗黑色素瘤、结直肠癌和乳腺癌有效地抑制了小鼠模型中的肿瘤生长<sup>[53]</sup>。最近,在黑色素瘤和胰腺癌的临床前模型中,放射治疗与抗CTLA-4和抗PD-L1抗体相结合已被证明能在大多数荷瘤小鼠中诱导完全反应<sup>[54]</sup>。这些研究表明,放射治疗与免疫治疗药物的结合可能是改善客观缓解率(objective response rate, ORR)的有效途径,因此,这一治疗策略值得被进一步研究。

## 2.3 免疫治疗联合靶向治疗

虽然TNBC缺乏明确的靶点,如HER-2或ER,但在经新辅助化疗后仍存在的TNBC肿瘤中,多达90%的肿瘤可能被目前正在进行临床研究的药物靶向通路治愈。这些药物包括聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)抑制剂、PI3K抑制剂、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MEK)抑制剂、热休克蛋白90(heat shock protein 90, HSP90)抑制剂和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)抑制剂<sup>[55]</sup>。在临床试验中,PARP抑制剂(Niraparib)与Pembrolizumab的结合目前正被用于治疗转移性TNBC或卵巢癌患者。这些研究将确定靶向治疗与免疫调节方法相结合以消灭癌细胞是否是治疗TNBC的有效策略。

## 3 小结与展望

由于传统的内分泌治疗对TNBC无效,且其靶向治疗缺乏特效药物,TNBC的治疗成为乳腺癌治疗中的一大难题。免疫治疗因特异性高、免疫记忆强、能有效提高TNBC患者的生存率和预后等优点,成为TNBC治疗的新手段。免疫检查点抑制剂在乳腺

癌相关的临床试验中显示出了较积极的结果,为转移性晚期TNBC患者带来了希望。TNBC新的免疫检查点和肿瘤疫苗策略的开发和早期试验正在加快这一领域的发展。TNBC是近几十年来在临床治疗方面没有取得实质性进展的癌症,免疫疗法的出现使我们对TNBC患者的持续临床反应抱有希望。目前,对TNBC患者免疫疗法的研究较少,大多数研究还处于基础研究阶段,还有许多问题有待解决。生物标记物的选择以及加强免疫疗法反应的策略,对于TNBC免疫疗法和一般癌症的成功至关重要。我们相信免疫疗法将在基础研究、科学技术改革、肿瘤高特异性抗原的发现与筛选以及联合免疫疗法的基础上,开创TNBC治疗的新时代。

## 参考文献 (References)

- [1] BRENTON J D, CAREY L A, AHMED A A, et al. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application [J]? *J Clin Oncol*, 2005, 23(29): 7350-60.
- [2] MAYER I A, ABRAMSON V G, LEHMANN B D, et al. New strategies for triple-negative breast cancer—deciphering the heterogeneity [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(4): 782-90.
- [3] DIAZ L K, CRYNS V L, SYMMANS W F, et al. Triple negative breast carcinoma and the basal phenotype: from expression profiling to clinical practice [J]. *Adv Anat Pathol*, 2007, 14(6): 419-30.
- [4] ANDERS C K, DEAL A M, MILLER C R, et al. The prognostic contribution of clinical breast cancer subtype, age, and race among patients with breast cancer brain metastases [J]. *Cancer*, 2011, 117(8): 1602-11.
- [5] PAPA A, CARUSO D, TOMAO S, et al. Triple-negative breast cancer: investigating potential molecular therapeutic target [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2015, 19(1): 55-75.
- [6] LEHMANN B D, BAUER J A, CHEN X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(7): 2750-67.
- [7] DENKERT C, VON MINCKWITZ G, BRASE J C, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(9): 983-91.
- [8] WAKS A G, WINER E P. Breast cancer treatment: a review [J]. *JAMA*, 2019, 321(3): 288-300.
- [9] GOETZ M P, GRADISHAR W J, ANDERSON B O, et al. NCCN guidelines insights: breast cancer, version 3.2018 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(2): 118-26.
- [10] BURSTEIN M D, TSIMELZON A, POAGE G M, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(7): 1688-98.
- [11] HURVITZ S, MEAD M. Triple-negative breast cancer: advancements in characterization and treatment approach [J]. *Curr Opin*

- Obstet Gynecol, 2016, 28(1): 59-69.
- [12] CAETANO-PINTO P, JANSEN J, ASSARAF Y G, et al. The importance of breast cancer resistance protein to the kidneys excretory function and chemotherapeutic resistance [J]. Drug Resist Updat, 2017, 30: 15-27.
- [13] WIJDEVEN R H, PANG B, ASSARAF Y G, et al. Old drugs, novel ways out: drug resistance toward cytotoxic chemotherapeutics [J]. Drug Resist Updat, 2016, 28: 65-81.
- [14] LEHMANN B D, JOVANOVIĆ B, CHEN X, et al. Refinement of triple-negative breast cancer molecular subtypes: implications for neoadjuvant chemotherapy selection [J]. PLoS One, 2016, 11(6): e0157368.
- [15] 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): 452-78.
- [16] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019年版)[J]. 中国癌症杂志(Breast Cancer Professional Committee of China Anti-Cancer Association. Guidelines and norms for diagnosis and treatment of breast cancer of China anti-cancer association (2019 edition) [J]. Chinese Journal of Cancer, 2019, 29(8): 609-80.
- [17] YUAN C, WANG C, WANG J, et al. Inhibition on the growth of human MDA-MB-231 breast cancer cells *in vitro* and tumor growth in a mouse xenograft model by Se-containing polysaccharides from *Pyraacantha fortuneana* [J]. Nutr Res, 2016, 36(11): 1243-54.
- [18] RAZAZAN A, BEHRAVAN J. Single peptides and combination modalities for triple negative breast cancer [J]. J Cell Physiol, 2020, 235(5): 4089-108.
- [19] 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): 2460-7.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] TOLANEY S, KALINSKY K, KAKLAMANI V, et al. Abstract PD6-13: phase 1b/2 study to evaluate eribulin mesylate in combination with pembrolizumab in patients with metastatic triple-negative breast cancer [J]. Cancer Res, 2018, 78(4 Supplement): PD6-13-PD6-13.
- [23] CYPRIAN F S, AKHTAR S, GATALICA Z, et al. Targeted immunotherapy with a checkpoint inhibitor in combination with chemotherapy: a new clinical paradigm in the treatment of triple-negative breast cancer [J]. Bosn J Basic Med Sci, 2019, 19(3): 227-33.
- [24] LARKINS E, BLUMENTHAL G M, YUAN W, et al. FDA approval summary: Pembrolizumab for the treatment of recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma with disease progression on or after platinum-containing chemotherapy [J]. Oncologist, 2017, 22(7): 873-8.
- [25] KOK M. LAG-3: another brake to release in breast cancer [J]? Ann Oncol, 2017, 28(12): 2907-8.
- [26] KOK M, HORLINGS H M, VAN DE VIJVER K, et al. Adaptive phase II randomized non-comparative trial of nivolumab after induction treatment in triple negative breast cancer: TONIC-trial [J]. Ann Oncol, 2017, 28(suppl 5): v608.
- [27] KELLY K, PATEL M, INFANTE J R, et al. Abstract CT132: Safety of avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody: updated analysis from the phase Ib JAVELIN solid tumor trial [J]. Cancer Res, 2016, 76(14 Supplement): CT132.
- [28] SANTA-MARIA C A, KATO T, PARK J H, et al. A pilot study of durvalumab and tremelimumab and immunogenomic dynamics in metastatic breast cancer [J]. Oncotarget, 2018, 9(27): 18985-96.
- [29] SONG D G, YE Q, POUSSIN M, et al. Effective adoptive immunotherapy of triple-negative breast cancer by folate receptor-alpha redirected CAR T cells is influenced by surface antigen expression level [J]. J Hematol Oncol, 2016, 9(1): 56.
- [30] PIECHOCKI M P, WU G S, JONES R F, et al. Induction of proapoptotic antibodies to triple-negative breast cancer by vaccination with TRAIL death receptor DR5 DNA [J]. Int J Cancer, 2012, 131(11): 2562-72.
- [31] JIA H, TRUICA C I, WANG B, et al. Immunotherapy for triple-negative breast cancer: existing challenges and exciting prospects [J]. Drug Resist Updat, 2017, 32: 1-15.
- [32] DI VIRGILIO F, ADINOLFI E. Extracellular purines, purinergic receptors and tumor growth [J]. Oncogene, 2017, 36(3): 293-303.
- [33] SEK K, MOLCK C, STEWART G D, et al. Targeting adenosine receptor signaling in cancer immunotherapy [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(12): 3837.
- [34] BUISSERET L, POMMEY S, ALLARD B, et al. Clinical significance of CD73 in triple-negative breast cancer: multiplex analysis of a phase III clinical trial [J]. Ann Oncol, 2018, 29(4): 1056-62.
- [35] TAYLOR N A, VICK S C, IGLESIA M D, et al. Treg depletion potentiates checkpoint inhibition in claudin-low breast cancer [J]. J Clin Invest, 2017, 127(9): 3472-83.
- [36] YEKU O, ZAMARIN D, GALLAGHER J, et al. A phase II trial of TPIV200 (a polypeptide vaccine against folate receptor alpha) plus durvalumab (anti-PD-L1 antibody) in patients with platinum-resistant ovarian cancer [J]. Gynecol Oncol, 2018, 149: 56-7.
- [37] LI Z, QIU Y, LU W, et al. Immunotherapeutic interventions of triple negative breast cancer [J]. J Transl Med, 2018, 16(1): 147.
- [38] MIRANDOLA L, PEDRETTI E, FIGUEROA J A, et al. Cancer testis antigen sperm protein 17 as a new target for triple negative breast cancer immunotherapy [J]. Oncotarget, 2017, 8(43): 74378-90.
- [39] ADEMUYIWA F O, BSHARA W, ATTWOOD K, et al. NY-ESO-1 cancer testis antigen demonstrates high immunogenicity in triple negative breast cancer [J]. PLoS One, 2012, 7(6): e38783.
- [40] TUOHY V K, JAINI R, JOHNSON J M, et al. Targeted vaccination against human alpha-lactalbumin for immunotherapy and primary immunoprevention of triple negative breast cancer [J]. Cancers (Basel), 2016, 8(6): 56.
- [41] ZHANG P, YI S, LI X, et al. Preparation of triple-negative breast cancer vaccine through electrofusion with day-3 dendritic cells [J]. PLoS One, 2014, 9(7): e102197.

- [42] TAKAHASHI R, TOH U, IWAKUMA N, et al. Feasibility study of personalized peptide vaccination for metastatic recurrent triple-negative breast cancer patients [J]. *Breast Cancer Res*, 2014, 16(4): R70.
- [43] RUSSELL S J, PENG K W. Viruses as anticancer drugs [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2007, 28(7): 326-33.
- [44] GRIGG C, BLAKE Z, GARTRELL R, et al. Talimogene laherparepvec (T-Vec) for the treatment of melanoma and other cancers [J]. *Semin Oncol*, 2016, 43(6): 638-46.
- [45] CHOI A H, O'LEARY M P, CHAURASIYA S, et al. Novel chimeric parapoxvirus CF189 as an oncolytic immunotherapy in triple-negative breast cancer [J]. *Surgery*, 2018, 163(2): 336-42.
- [46] PAN K, GUAN X X, LI Y Q, et al. Clinical activity of adjuvant cytokine-induced killer cell immunotherapy in patients with post-mastectomy triple-negative breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(11): 3003-11.
- [47] PIASECKA D, BRAUN M, KORDEK R, et al. MicroRNAs in regulation of triple-negative breast cancer progression [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(8): 1401-11.
- [48] LAMOUILLE S, XU J, DERYNCK R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(3): 178-96.
- [49] ZITVOGEL L, GALLUZZI L, SMYTH M J, et al. Mechanism of action of conventional and targeted anticancer therapies: reinstating immunosurveillance [J]. *Immunity*, 2013, 39(1): 74-88.
- [50] CORTAZAR P, ZHANG L, UNTCH M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis [J]. *Lancet*, 2014, 384(9938): 164-72.
- [51] DEMARIA S, FORMENTI S C. Radiation as an immunological adjuvant: current evidence on dose and fractionation [J]. *Front Oncol*, 2012, 2: 153.
- [52] DENG L, LIANG H, XU M, et al. STING-dependent cytosolic DNA sensing promotes radiation-induced type I interferon-dependent antitumor immunity in immunogenic tumors [J]. *Immunity*, 2014, 41(5): 843-52.
- [53] DOVEDI S J, ADLARD A L, LIPOWSKA-BHALLA G, et al. Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(19): 5458-68.
- [54] TWYMAN-SAINT VICTOR C, RECH A J, MAITY A, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer [J]. *Nature*, 2015, 520(7547): 373-7.
- [55] BALKO J M, GILTNANE J M, WANG K, et al. Molecular profiling of the residual disease of triple-negative breast cancers after neoadjuvant chemotherapy identifies actionable therapeutic targets [J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(2): 232-45.