

三阴性乳腺癌免疫治疗的研究进展

张 密,董 倩

(河北医科大学第四医院,河北 石家庄 050010)

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。三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)作为乳腺癌的一个亚型,具有高度异质性,其发病年龄偏小、分化程度低、侵袭性高、复发率高、更易出现内脏转移、相较于其他亚型预后差,且 TNBC 由于雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)及人类上皮细胞生长因子受体 2(human epithelial growth factor receptor 2, HER2)表达均为阴性,治疗上无法从内分泌治疗及抗 HER2 治疗中获益,目前治疗手段依然是手术、放疗,但患者整体预后不佳,亟需其他有效治疗方法。近些年来不断有研究证实 TNBC 可以从免疫治疗中获益,本文在现有相关文献的基础上围绕 TNBC 的疫苗治疗、过继免疫疗法及 CTLA-4、PD-1/PD-L1 抑制剂应用等多个方面将 TNBC 免疫治疗的相关最新进展及目前面临的问题做一综述。

关键词:三阴性乳腺癌;免疫治疗;过继免疫疗法;免疫检查点抑制剂;Siglec-15

中图分类号:R737.9;R730.51 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2020)08-0614-07
doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2020.08.A010

Research Progress of Triple Negative Breast Cancer Immunotherapy

ZHANG Mi, DONG Qian

(The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050010, China)

Abstract: Breast cancer is the most common malignant tumor of women in the world, which seriously threatens women's physical and mental health. Triple-negative breast cancer (TNBC), as a subtype of breast cancer, is highly heterogeneous, with a young age of onset, low degree of differentiation, high invasiveness, high recurrence rate and more prone to visceral metastasis. Compared with other subtypes, the prognosis is poor, and TNBC is due to estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and human epithelial growth factor receptor 2 (human epithelial growth factor receptor 2, HER2) expressions are all negative, and the treatment cannot benefit from endocrine therapy and anti-HER2 therapy. The current treatment is still surgery, radiotherapy and chemotherapy, but the overall prognosis of the patient is poor, and other effective treatments are urgently needed. In recent years, there have been continuous studies confirming that TNBC can benefit from immunotherapy. Based on the existing relevant literature, this article will make a summary focusing on the latest progress of TNBC immunotherapy and the current facets of TNBC vaccine treatment, adoptive immunotherapy and the application of CTLA-4 and PD-1/PD-L1 inhibitors.

Key words: triple-negative breast cancer; immunity therapy; adoptive immunotherapy; immune checkpoint inhibitor; Siglec-15

2018 年全球癌症调查数据显示乳腺癌发病率位居全球女性恶性肿瘤之首,死亡占有恶性肿瘤死亡的 15%,其中死亡率高居我国女性恶性肿瘤死亡率第 6 位,且呈快速增长的趋势^[1-2]。起初,乳腺癌被认为是对免疫治疗不敏感的低免疫原性的“冷肿

瘤”,在免疫治疗上的研究并不广泛。近些年来随着相关研究的深入,乳腺癌免疫治疗取得了突破性进展。伴随着 2018 年底 III 期 IMpassion130 研究结果在欧洲肿瘤内科学会(ESMO)年会上的发表,乳腺癌正式踏入了免疫治疗时代^[3]。肿瘤免疫治疗旨在通过刺激或调节机体免疫系统,改善肿瘤微环境的免疫状态,打破肿瘤免疫抑制,增强对肿瘤细胞的杀

收稿日期:2020-05-04

通信作者:董 倩, E-mail: dongqian508@163.com

伤。三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC)基因组不稳定,突变负荷较高,肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TILs)浸润较高,因而具有较高水平的免疫浸润,从而成为乳腺癌中免疫原性最强的亚型^[4],免疫治疗有望为 TNBC 的治疗开启新的篇章。

1 TNBC 的免疫微环境

Stephen Paget 的“种子”和“土壤”假说提出肿瘤细胞(种子)只能在土壤肥沃的地方即肿瘤微环境中生长^[5]。肿瘤微环境是指肿瘤的发生、生长及转移与肿瘤细胞所处的内外环境之间组成的复杂网络,包括肿瘤所在组织中的环境及肿瘤细胞自身的内在环境,与肿瘤细胞的发生、发展、转移与复发密切相关。研究发现肿瘤微环境对肿瘤的作用是把“双刃剑”,一方面免疫细胞和免疫分子介导的先天性和后天性免疫反应可以清除、杀灭肿瘤细胞;另一方面逃脱免疫杀伤的肿瘤细胞表型发生突变,并可通过人组织相容性抗原性的缺失或免疫抑制分子的分泌等多种机制形成特殊免疫抑制微环境逃避机体免疫系统的识别和攻击,产生免疫逃逸,选择性活化的巨噬细胞即与免疫抑制微环境相关,通过 IL-4 和 IL-13 激活后会对肿瘤的生长产生促进作用^[6]。打破机体肿瘤免疫耐受、激活机体杀伤肿瘤的功能是 TNBC 免疫治疗面临的主要问题之一^[7]。随着对 TNBC 免疫微环境研究的不断深入, TNBC 免疫治疗取得了实质性的进展。

2 TNBC 的疫苗治疗

肿瘤疫苗是抗肿瘤的主动免疫治疗方式之一,利用有效手段将肿瘤抗原以多种形式导入患者体内,激活患者自身的免疫系统,诱导机体产生免疫应答,从而达到控制或清除肿瘤的目的^[7],并可使患者产生长期的免疫记忆。

2.1 树突状疫苗

树突状细胞(DC)作为目前已知最强的抗原提呈细胞,能激活 T 细胞引起强烈的免疫反应。在肿瘤疫苗的研究中,DC 常作为天然佐剂诱导肿瘤抗原特异性效应和记忆细胞的活化^[9],并且疫苗佐剂可不通过免疫抑制通路释放 T 细胞效应,进一步增强患者的免疫功能。目前针对 TNBC 的树突状细胞疫

苗主要为全肿瘤细胞抗原负载 DC 疫苗和基因修饰 DC 疫苗^[10]。

全肿瘤细胞抗原负载 DC 疫苗可表达全部肿瘤相关抗原和肿瘤特异性抗原,可有效刺激 CD8⁺ T 细胞及 CD4⁺辅助 T 细胞的抗肿瘤免疫反应。Zhang 等^[11]利用电融合技术将外周血 DC 细胞与 TNBC 细胞(MDA-MB-231)融合,制备的融合疫苗较对照组对 TNBC 细胞杀伤作用更强,且分泌的具有杀伤活性的因子更多,为 TNBC 患者提供了新的治疗方法。

基因修饰 DC 疫苗的一大优点在于基因修饰可改变 DCs 的部分功能。DC 表面高表达 MHC 分子, MHC 分子与其捕获的肿瘤抗原结合后会启动 MHC 类限制性反应,而基因修饰表达肿瘤相关抗原可避免抗原递呈的 MHC 类限制性反应,从而使肿瘤抗原持续表达,将肿瘤相关抗原基因转染 DCs,可以更有效地激活 T 细胞的免疫反应,从而更好地发挥杀伤肿瘤细胞的作用。Tang 等^[12]通过制备基因修饰的 DC 疫苗与 T 细胞共培养,发现 T 细胞分泌具有杀伤活性的 IL-12、IFN- γ 等因子显著增多,并且诱导的细胞毒性 T 淋巴细胞对 TNBC 具有靶向杀伤作用。

2.2 肽疫苗

肽疫苗是采用肿瘤细胞表面洗脱的抗原或肿瘤细胞内异常表达的蛋白制成的疫苗,通过接种肽疫苗来激发患者对肿瘤细胞的特异性免疫应答,达到清除肿瘤的目的。AE37 是一种人类表皮生长因子受体-2 衍生肽疫苗, Mittendorf 等^[13]通过研究证实了该疫苗在刺激抗原特异性免疫反应方面是安全有效的,同时证实接种疫苗的 TNBC 患者较对照组 DFS 提高 28%,在降低 TNBC 患者的复发率方面疗效是肯定的。个性化肽疫苗(PPV)是一种个体化治疗肿瘤疫苗,依据患者自身的免疫功能选择合适的肽段而触发特异的免疫反应。Takahashi 等^[14]在 PPV 治疗 18 例复发转移性 TNBC(mrTNBC)患者的 II 期试验研究中发现,接受 PPV 加同期化疗的患者与单纯使用 PPV 患者相比,同时进行化疗没有明显的生存获益,且所有接受 PPV 治疗的患者均未出现严重不良事件,无论是出于安全性、免疫反应还是临床获益考虑,PPV 对 mrTNBC 患者是有效可行的。但关于肽疫苗仍有一些问题需要探讨,比如给予疫苗的时机、频率及联合治疗策略等问题。

2.3 HIF-1 α 疫苗

HIF-1 α 与干细胞表型相关, TNBC 是一种富含

肿瘤干细胞的乳腺癌,超过80%的TNBC细胞中存在HIF-1 α 蛋白的过表达,Cecil等^[15]研究表明TNBC患者血清中HIF-1 α 特异性IgG的发生率和强度以及HIF-1 α 特异性抗体水平均较乳腺癌其他亚型高,并证实HIF-1 α 在TNBC具有免疫原性,以HIF-1 α 表位为基础的疫苗在佐剂环境下通过主动免疫抑制消除乳腺干细胞,抑制TNBC肿瘤细胞的生长。

2.4 癌—睾丸抗原疫苗

癌—睾丸抗原(CTA)是由X染色体上基因编码的一种肿瘤相关抗原,具有高度的免疫原性,可诱导抗肿瘤免疫反应。CTA具有特异的表达模式,主要限制性表达于正常的睾丸和胚胎组织细胞中,但在多种恶性肿瘤中却存在不同程度的表达。研究表明,TNBC富含癌—睾丸抗原,癌—睾丸抗原肿瘤疫苗可能对TNBC患者治疗有效^[16],目前针对CTA在乳腺癌方面研究较多的是NY-ESO-1、MAGE-A3以及SP17等。Ademuyiwa等^[17]对215例TNBC患者病理切片及其治疗前的血清标本进行研究,发现NY-ESO-1阳性TNBC患者组织中浸润的CD8⁺T细胞数量明显多于NY-ESO-1阴性患者,并且两者呈正相关。另有一些小型研究发现NY-ESO-1在TNBC中特异性表达,且与CTL的浸润程度呈正相关,研究结果表明NY-ESO-1可激发机体的免疫应答,增强机体的抗肿瘤免疫,并可作为TNBC肿瘤疫苗成为新的治疗靶点。对于MAGE-A3和SP17的研究多集中在乳腺癌的表达方面,在TNBC免疫治疗中的应用仍需更多的研究数据。

3 TNBC的过继性免疫疗法

过继性免疫疗法是将致敏淋巴细胞或致敏淋巴细胞的产物如转移因子和免疫核糖核酸等输注给肿瘤患者,调动机体的免疫系统来控制免疫应答,从而达到抗肿瘤的目的。鉴于有效调动机体免疫应答需较大量的免疫细胞,目前采用较多的方法是将肿瘤患者自身正常的免疫细胞分离出来在体外进行选择性地修饰扩增,然后回输入患者体内,以调动杀伤肿瘤细胞的免疫应答。常用的免疫活性细胞有细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine induced killer,CIK)、自然杀伤细胞(natural killer,NK)、嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor,CAR-T)、树突状细胞、CD8⁺T细胞等。

嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor,CAR)T细胞治疗是利用基因工程修饰T细胞,通过特异性的嵌合抗体来识别和杀死肿瘤细胞。CAR的修饰使T淋巴细胞在高效靶向杀灭肿瘤细胞的同时可避免抗原提呈的MHC限制性,目前CAR-T疗法已在淋巴瘤及多种血液肿瘤的治疗上取得了显著的效果,首个CAR-T疗法Kymriah在2017年8月被FDA批准上市用于急性淋巴细胞白血病的治疗。研究显示CAR-T疗法对部分TNBC患者有效,Song等^[18]针对FR α 构建出CAR-T,发现CAR-T在体内外都能够特异性杀伤表达FR α 的TNBC细胞。Kunert等^[19]针对黑色素MAGE-C2构建的CAR-T能有效杀伤TNBC细胞而不损伤正常组织细胞。目前CAR-T疗法在实体瘤的应用中仍面临着较多的难题,且现有研究显示CAR-NK较CAR-T在实体瘤中更具优势^[19],Hu等^[21]靶向TF的CAR-NK细胞疗法在原位CDX和PDX小鼠模型中治疗人TNBC,发现TF-CAR-NK细胞在对MDA-MB-231细胞表现出明显的直接细胞毒性,可以有效杀死TF阳性TNBC细胞。

CIK作为一种具有多种细胞表型的非特异性免疫效应细胞,可同时表达CD3和CD56,兼具T淋巴细胞和NK细胞杀伤肿瘤的特点,是过继免疫治疗中应用较广的效应细胞。CIK与目前已知功能最强的抗原提呈细胞DC共同培养则形成了一个更强的免疫效应体系即DC-CIK。目前对于CIK及DC-CIK在TNBC治疗中的研究多集中在与化疗联合治疗的疗效及安全性方面,研究表明CIK、DC-CIK治疗联合常规化疗可延长TNBC患者生存时间,提高患者生存质量^[21-22],但对于DC-CIK最佳回输方式、治疗周期、与化疗联合的最佳时机等问题的研究仍留有较大空白。

4 TNBC的免疫检查点阻断剂治疗

免疫检查点作为免疫系统的一种信号通路分子,参与免疫反应的负性调节,可保护正常组织避免过强的免疫反应造成的损伤。在肿瘤组织中,肿瘤细胞利用免疫检查点的特性来逃避免疫系统的攻击,发生免疫逃逸。因此阻断免疫检查点,可重新激活T细胞对肿瘤细胞的免疫应答,发挥抗肿瘤的作用。目前TNBC领域研究较广泛的免疫检查点包括细胞毒T淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte-asso-

ciated antigen-4,CTLA-4)、程序性死亡受体-1(programmed death 1,PD-1)及其配体(programmed death L1,PD-L1)以及潜在的新候选靶点 Siglec-15。

4.1 CTLA-4 抑制剂

CTLA-4 作为调节 B7-CD28/CTLA-4 共刺激途径中的重要跨膜受体,与 CD28 竞争性结合 B7 后抑制 T 细胞活性,参与免疫反应的负性调节^[24]。CTLA-4 抑制剂通过阻断肿瘤微环境和 AKT 磷酸化途径中的 Foxp3+ 调节性 T 细胞,使 T 细胞有效扩增,增强抗肿瘤作用^[25]。迄今为止,CTLA-4 抑制剂已有两种:ipilimumab 和 tremelimumab,其中 ipilimumab 已被美国 FDA 批准用于转移性黑色素瘤的治疗,针对 tremelimumab 的研究较多集中于与 durvalumab 的联合治疗上。虽然目前还没有一种药物被批准用于治疗乳腺癌,但 CTLA-4 拮抗剂 tremelimumab 和 ipilimumab 已经在小型乳腺癌试验中进行了相关研究,并有免疫调节的证据。研究发现^[26]CTLA-4 抑制剂能够使具有黑色素瘤相关抗原 A (MAGE-A)表达的 TNBC 患者产生更强的免疫反应。目前包括 CTLA-4 抑制剂联合冷冻消融用于早期 TNBC 标准围术期的随机 II 研究 (NCT03546686) 以及多项包括 CTLA-4 抑制剂联合 PD-1/PD-L1 抑制剂、化放疗等对 TNBC 的研究正在进行中。

4.2 PD-1/PD-L1 抑制剂

PD-1 与 PD-L1 作为一对负性免疫共刺激分子,两者的结合会形成免疫负性调节。PD-1 广泛表达于多种免疫效应细胞,而 PD-L1 不仅表达于多种淋巴细胞表面,在多种肿瘤组织也不同程度表达^[27],T 细胞表面的 PD-1 与肿瘤细胞表面的 PD-L1 结合将会导致肿瘤细胞的免疫逃逸。研究发现^[28]PD-L1 在乳腺癌中有表达,且在 TNBC 中表达最高,同时表达水平与 TNBC 的恶性程度相关,因此 PD-1/PD-L1 可作为 TNBC 的潜在治疗靶点,应用 PD-1/PD-L1 抗体阻断两者的结合,可增强机体的抗肿瘤效果。

2019 年 3 月,基于 IMpassion130 研究结果,FDA 加速批准了 atezolizumab 联合白蛋白结合型紫杉醇一线治疗转移性或局部晚期 PD-L1 阳性 TNBC。IMpassion130 研究^[29]是一项国际多中心、随机 III 期临床试验,旨在评估 PD-L1 抑制剂 atezolizumab 联合白蛋白结合型紫杉醇相比白蛋白结合型紫杉醇单药在转移性或不可手术切除的局部晚

期 TNBC 的一线治疗中的疗效。主要研究终点包括 PFS 和 OS;次要研究终点包括客观反应持续时间(DOR)、ORR 以及安全性。第一次中期结果分析:PD-L1(+)人群试验组和对照组中位 PFS 分别为 7.5 个月和 5.0 个月 (HR=0.62,95%CI:0.49~0.78, $P<0.001$),差异有统计学意义;另一主要研究终点 OS 期中分析显示,PD-L1(+)人群两组中位 OS 分别为 25.0 个月和 15.5 个月(HR=0.62,95%CI:0.45~0.86),试验组生存获益近 10.0 个月,但差异无统计学意义。研究结果表明 atezolizumab 联合紫杉醇可以有效延长未经治疗的转移性 PD-L1 阳性 TNBC 患者的 PFS。在 2019 年 ASCO 年会上,IMpassion130 研究进一步更新了 OS 结果,在 PD-L1(+)人群,试验组和对照组的中位 OS 分别为 25 个月和 18 个月(HR=0.71,95%CI:0.54~0.91),治疗组较对照组中位 OS 改善近 7 个月^[30]。

KEYNOTE-522 是首个前瞻性随机安慰剂对照的 III 期临床试验,研究 pembrolizumab 联合化疗与安慰剂联合化疗作为新辅助治疗在 TNBC 中的比较,以及 pembrolizumab 与安慰剂作为辅助治疗在 TNBC 患者中的比较。双重主要研究终点是病理学完全缓解(pCR)和无事件生存期(EFS)。中期分析结果显示:在新辅助治疗期,治疗早期 TNBC 患者时,无论 PD-L1 表达状态如何,在 pCR 方面,pembrolizumab 联合化疗组为 64.8%,化疗组为 51.2%,差异有显著统计学意义。在另一个主要终点 EFS 方面,中位随访 15.5 个月,与化疗+安慰剂方案相比,pembrolizumab 方案在 EFS 方面存在获益趋势,将新辅助期疾病进展和辅助期复发的风险降低了 37% (HR=0.63,95%CI:0.43~0.93)^[31]。

近日,pembrolizumab 联合化疗在一线治疗 PD-L1 阳性 mrTNBC 的 III 期临床研究 KEYNOTE-355 宣布该研究达到了双重主要终点之一的无进展生存期,pembrolizumab 联合化疗一线治疗 PD-L1 阳性 mrTNBC 患者,显著改善了患者的 PFS,该研究将继续进行,以评估另一个主要终点 OS。另有 durvalumab 联合放射治疗的 III 期随机研究(NCT03872505)、pembrolizumab 联合 PVX-410 疫苗的 I b 期研究 (NCT03362060) 及 pembrolizumab 联合 CDK 抑制剂 dinaciclib(NCT01676753)等多项 PD-1/PD-L1 抑制剂联合治疗的研究正在进行中,期待更多临床数据的

公布。

目前针对 PD-1/PD-L1 抑制剂在 TNBC 的研究进行的如火如荼,已有的研究表明抗 PD-1/PD-L1 疗法在 TNBC 的联合治疗以及新辅助、辅助治疗中等均有着广阔的应用前景。Saleh 等^[32]最新的研究表明,TNBC 细胞在 PD-1 和 PD-L1 共同阻断后,出现了抑制性代偿机制,进一步上调了 CD4 及 CD25 T 细胞和 FoxP3HeliosTregs 上的 TIM-3 和 LAG-3 的共表达,LAG-3 对 T 细胞增殖和活化具有负调控作用,可能导致 TNBC 对 PD-1 和 PD-L1 的共阻断产生抗药性,但单独抗 PD-1 不能进一步上调 CD4 及 CD25Foxp3HeliosTregs 上的 TIM-3 和 LAG-3 共表达,这意味着在 TNBC 中靶向 PD-1 可能是更好的治疗方法。

但是作为单一用药,目前 PD-1/PD-L1 抗体应答率仍偏低,因此,迫切需要确定新的免疫检查点目标,以提高 PD-1/PD-L1 阻断治疗的有效性。夏想厚等^[33]在 TNBC 的研究中证实 SETD8 可以上调 MDA-MB-231 细胞表面 PD-L1 的表达,同时与 TNBC 的不良临床预后相关,提示基于 SETD8 和 PD-L1 为靶点的联合治疗可能会有效改善 TNBC 免疫治疗的效果。Li 等^[34]在 TNBC 中证实了 PD-1 与 PD-L1 的结合需要糖基化,一种针对糖基化 PD-L1 的抗体 STM108 可诱导溶酶体中 PD-L1 的内化和降解,因此利用药物偶联抗体靶向糖基化 PD-L1 可成为新的潜在治疗策略。目前,靶向 TROP-2 蛋白的 Sacituzumab govitecan 和靶向 LIV-1 蛋白的 ladiratuzumab vedotin 两种抗体药物偶联物被证实对多线治疗失败的 TNBC 患者有效,ladiratuzumab vedotin 联合 pembrolizumab 一线治疗不可切除的局部晚期或转移性 TNBC 的单臂、开放、I b/II 期研究 SGNLVA-002 正在招募患者^[35]。

4.3 Siglec-15

Siglec-15 作为一种唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素,高表达于巨噬细胞中。既往研究表明 Siglec-15 可作为骨质疏松症的潜在治疗靶标之一,在最近的研究中,Wang 等^[36]将 Siglec-15 定义为一种新的免疫抑制分子,通过高通量基因组规模的 T 细胞活性阵列系统(TCAA)在体外筛选 T 细胞活性的细胞表面调节剂,发现 Siglec-15 表现出抑制 T 细胞免疫应答的作用,并且通过使用 OT-1 小鼠和 Siglec-15 KO

小鼠,进一步明确了 Siglec-15 对体内 T 细胞的抑制作用依赖于 IL-10。除此之外,发现 Siglec-15 与 B7 家族 PD-L1 高度同源,具有免疫调节潜力,但 Siglec-15 的表达与 PD-L1 的表达呈负相关,表明 Siglec-15 有可能作为候选治疗靶点,对抗 PD-1/PD-L1 疗法无效的肿瘤患者,Siglec-15 抗体可作为替代治疗。Siglec-15 抗体 NC318 的 I 期临床研究初步结果表明在 49 例患有各种肿瘤类型的患者中,NC318 是安全的,且副反应耐受良好,该结果已于 2019 年癌症免疫治疗学会年会上发表,关于 NC318 在多种实体瘤的 II 期临床试验正在进行,预计在 2021 年上半年完成^[37]。

5 TNBC 的间皮素治疗

间皮素(mesothelin,MSLN)是一种肿瘤相关的以糖基磷脂酰肌醇锚定于细胞表面的糖蛋白,因其在正常组织中较少表达,在卵巢癌、胰腺癌和恶性间皮瘤等肿瘤组织中高表达^[38],引起了癌症治疗领域广泛的关注。目前间皮素已被证实在 TNBC 中过表达,虽然 MSLN 阳性 TNBC 在 TNBC 所占到的百分比尚未有统一确切的数值,但在 MSLN 阳性 TNBC 的研究中已描述了 MSLN 与淋巴结浸润和整体生存率差的相关性^[39]。Del Bano 等^[40]在 TNBC 中通过间皮素靶向和使用 Fab 样双特异性形式的 CD16 参与,研究基于双抗体的免疫疗法的相关性,发现中间抗体 Fab 可降低 TNBC 细胞系的侵袭性,提示在 MSLN 阳性的 TNBC 使用间皮素 Fab 靶向 MSLN 的免疫治疗有着巨大的应用潜力。

6 TNBC 的溶瘤病毒治疗

溶瘤病毒(oncolytic virus,OV)是以病毒为载体,通过基因工程技术将具有抗肿瘤的细胞或基因转染病毒,制成具有免疫原性的溶瘤病毒,进而直接杀伤肿瘤细胞或激发机体抗肿瘤的免疫反应,但对正常组织损伤较小。研究表明,通过肿瘤内直接给药的方式可以提高靶向性,减少毒副作用,并且重复肿瘤内给药可以增强溶瘤病毒的杀瘤作用并诱导持久的抗癌记忆^[41]。Bourgeois-Daigneault 等^[42]使用一个模拟新诊断的 TNBC 患者治疗过程的治疗模型,以 Maraba

病毒作为载体构建溶瘤病毒,在 TNBC 诊断和外科手术切除之间的机会窗口内给予溶瘤病毒治疗,发现可以最大限度减少 TNBC 的复发,有效改善 TNBC 的预后。目前溶瘤病毒疗法被应用在 TNBC 治疗的联合治疗策略中,显示出良好的应用前景。

7 展 望

免疫治疗打开了恶性肿瘤治疗的新大门,多种恶性肿瘤通过免疫疗法取得了理想的治疗效果,同样,免疫疗法也为免疫原性较强的 TNBC 带来突破性的治疗进展。但目前免疫疗法在 TNBC 的研究大多还处于基础研究阶段,仍面临较多挑战。

(1) 目前尚缺少有效的免疫标志物来筛选出免疫优势人群,以及通过对标志物临界值的研究来细分出高、中、低危人群,进而阐明免疫治疗的机制。

(2) 探索 TNBC 不同亚型相关的肿瘤免疫驱动因子,实现不同亚型、不同分期的 TNBC 患者个体化免疫治疗。

(3) PD-1/PD-L1 抑制剂单一用药应答率仍偏低,甚至部分患者经抗 PD-1/PD-L1 疗法治疗后复发,了解免疫逃逸驱动因素,增强抗 PD-1/PD-L1 疗法的治疗效果,甚至将无应答者转变为应答者。

(4) 改进临床前模型,最大程度保留人肿瘤免疫系统的特性及临床可预测性,以更好地向临床转化,探究不同免疫疗法的联合及免疫疗法与传统治疗模式的选择,评估联合的最佳时机、先后顺序以及联合治疗效果,优化患者的治疗,延长患者的生存。

(5) 如何更准确地预测免疫治疗的效果,对于免疫治疗带来的副作用怎样更好地把控,提高临床治疗的安全性等问题。

TNBC 免疫治疗的道路上充满着挑战,相信随着科学研究的深入以及医疗技术的进步,面临的难题都会迎刃而解,越来越多的 TNBC 患者将从免疫治疗中获益,TNBC 的个体化免疫治疗时代终将到来。

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] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer statistics in

China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132.

[3] Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(22):2108-2121.

[4] Liu Z, Li M, Jiang Z, et al. A comprehensive immunologic portrait of triple-negative breast cancer [J]. *Transl Oncol*, 2018, 11(2):311-329.

[5] Lisanti MP, Martinez-Outschoorn UE, Zhao L, et al. Hydrogen peroxide fuels aging, inflammation, cancer metabolism and metastasis; the seed and soil also needs "fertilizer"[J]. *Cell Cycle*, 2011, 10(15):2440-2449.

[6] Wei ZW, Li FG. Immune microenvironment of breast tumor and its application in clinical immunotherapy [J]. *Journal of Diseases Monitor & Control*, 2019, 13(5):401-402, 410. [魏忠伟, 李付广. 乳腺肿瘤免疫微环境及其在临床免疫治疗中的应用[J]. *疾病监测与控制*, 2019, 13(5):401-402, 410.]

[7] Ma Y, Shurin GV, Zhu P, et al. Dendritic cells in the cancer microenvironment[J]. *J Cancer*, 2013, 4(1):36-44.

[8] Wei L, Ma P. Latest clinical trials on cancer vaccines[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2014, 21(5):395-400. [卫丽, 马萍. 肿瘤疫苗临床试验研究现状[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2014, 21(5):395-400.]

[9] Badovinac Crnjevic T, Spagnoli G, Juretic A, et al. High expression of MAGE-A10 cancer-testis antigen in triple negative breast cancer[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(3):1586-1591.

[10] Khosravianfar N, Hadjati J, Namdar A, et al. Myeloid-derived suppressor cells elimination by 5-fluorouracil increased dendritic cell-based vaccine function and improved immunity in tumor mice [J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2018, 17(1):47-55.

[11] 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.

[12] Tang M, Liu Y, Zhang QC, et al. Antitumor efficacy of the Runx2-dendritic cell vaccine in triple-negative breast cancer in vitro[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(3):2813-2822.

[13] Mittendorf EA, Ardavanis A, Symanowski J, et al. Primary analysis of a prospective, randomized, single-blinded phase II trial evaluating the HER2 peptide AE37 vaccine in breast cancer patients to prevent recurrence [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(7):1241-1248.

[14] 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.

[15] Cecil DL, Slota M, O'Meara MM, et al. Immunization against HIF-1 α inhibits the growth of basal mammary tumors and targets mammary stem cells in vivo[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(13):3396-3404.

[16] Li Y, Chu J, Li J, et al. Cancer/testis antigen-Plac1 promotes invasion and metastasis of breast cancer through Furin/NICD/PTEN signaling pathway [J]. *Mol Oncol*, 2018, 12(8):1233-1248.

- [17] Ademuyiwa FO, 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.
- [18] Song DG, 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.
- [19] Kunert A, van Brakel M, van Steenbergen-Langeveld S, et al. MAGE-C2-specific TCRs combined with epigenetic drug-enhanced antigenicity yield robust and tumorselective T cell responses[J]. *J Immunol*, 2016, 197(6):2541-2552.
- [20] Liang H, Xiao XQ, Sheng W. Progress of CAR-NK cells in cancer immunotherapy[J]. *Letters in Biotechnology*, 2019, 30(2):258-263. [梁皓, 肖向茜, 盛望. CAR-NK 细胞在癌症免疫治疗中的研究进展 [J]. *生物技术通讯*, 2019, 30(2):258-263.]
- [21] Hu Z. Tissue factor as a new target for CAR-NK cell immunotherapy of triple-negative breast cancer [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):2815.
- [22] Zhang Y, Wang S, Yang B, et al. Adjuvant treatment for triple-negative breast cancer; a retrospective study of immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells in 294 patients[J]. *Cancer Biol Med*, 2019, 16(2):350-360.
- [23] Liu SM, Gao C. Effect of DC-CIK cell immunization on the curative effect and mortality of advanced three negative breast cancer [J]. *The Practical Journal of Cancer*, 2019, 8: 1351-1354. [刘诗萌, 高超. DC-CIK 细胞免疫对晚期三阴性乳腺癌疗效及死亡率的影响 [J]. *实用癌症杂志*, 2019, 8: 1351-1354.]
- [24] Carreno BM, Bennett F, Chau TA, et al. CTLA-4 (CD152) can inhibit T cell activation by two different mechanisms depending on its level of cell surface expression[J]. *J Immunol*, 2000, 165(3):1352-1356.
- [25] Piechocki MP, Wu GS, Jones RF, 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):2562-2572.
- [26] Karn T, Pusztai L, Ruckhaberle E, et al. Melanoma antigen family A identified by the bimodality index defines a subset of triple negative breast cancers as candidates for immune response augmentation [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(17):12-23.
- [27] Li K, Tian H. Development of small-molecule immune checkpoint inhibitors of PD-1/PD-L1 as a new therapeutic strategy for tumour immunotherapy[J]. *J Drug Target*, 2019, 27(3):244-256.
- [28] Mittendorf EA, Philips AV, Meric-Bernstam F, et al. PDL1 expression in triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(4):361-370.
- [29] Schmid P, Adams S, Emens LA, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(22):2108-2121.
- [30] Schmid P, Adams S, Rugo SH, et al. IMpassion130: updated overall survival (OS) from a global, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nP) in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC)[J]. *ASCO*, 2019, abstract 1003.
- [31] Schmid P, Cortés J, Dent R, et al. KEYNOTE-522: phase III study of pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) vs placebo (pbo) + chemo as neoadjuvant treatment, followed by pembro vs pbo as adjuvant treatment for early triple-negative breast cancer (TNBC)[J]. *ESMO*, 2019, LBA8.
- [32] 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+ T cells[J]. *Vaccines (Basel)*, 2019, 7(4):149.
- [33] Xia XH, Yin WJ, Hu JJ, et al. Upregulation of programmed death ligand 1 protein expression by SET domain-containing protein 8 indicates poor prognosis in triple negative breast cancer[J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2019, 36(6):1030-1032. [夏想厚, 尹文娟, 扈杰杰, 等. 赖氨酸单甲基转移酶 SETD8 上调三阴性乳腺癌细胞程序性死亡因子配体 1 蛋白表达及其临床意义[J]. *中华实验外科杂志*, 2019, 36(6):1030-1032.]
- [34] Li CW, Lim SO, Chung EM, et al. Eradication of triple-negative breast cancer cells by targeting glycosylated PD-L1[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(2):187-201.
- [35] Han HS, Alemany CA, Brown-Glaberman UA, et al. SGN-LVA-002: Single arm, open label, phase Ib/II study of ladiratumumab vedotin (LV) in combination with pembrolizumab for first-line treatment of patients with unresectable locally-advanced or metastatic triple-negative breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (15_suppl): TPS3160.
- [36] Wang J, Sun JW, Liu LN, et al. Siglec-15 as an immune suppressor and potential target for normalization cancer immunotherapy[J]. *Nat Med*, 2019, 25(4):656-666.
- [37] American Association for Cancer Research. Siglec-15: an attractive immunotherapy target[J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(1):7-8.
- [38] Baldo P, Cecco S. Amatuximab and novel agents targeting mesothelin for solid tumors[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10:5337-5353.
- [39] Tozbikian G, Brogi E, Kadota K, et al. Mesothelin expression in triple negative breast carcinomas correlates significantly with basal-like phenotype, distant metastases and decreased survival[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114900.
- [40] Del Bano J, Florès-Florès R, Josselin E, et al. A bispecific antibody-based approach for targeting mesothelin in triple negative breast cancer[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:1593.
- [41] Ghonime MG, Jackson J, Shah A, et al. Chimeric HCMV/HSV-1 and $\Delta\gamma 1$ 34.5 oncolytic herpes simplex virus elicit immune mediated antiglioma effect and antitumor memory[J]. *Transl Oncol*, 2018, 11(1):86-93.
- [42] Bourgeois-Daigneault MC, Roy DG, Aitken AS, et al. Neoadjuvant oncolytic virotherapy before surgery sensitizes triple-negative breast cancer to immune checkpoint therapy[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(422): ea01641.