

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2019.01.016

· 综述 ·

## 乳腺癌免疫治疗研究进展

### Research progress on immunotherapy for breast cancer

曾替伦 综述; 吕铮, 崔久嵬 审阅 (吉林大学第一医院 肿瘤中心, 吉林 长春 130021)

**[摘要]** 乳腺癌是中国女性最常见的恶性肿瘤, 传统治疗方法存在一定副作用, 而免疫治疗为攻克乳腺癌提供了新途径, 尤其在晚期乳腺癌及三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)患者的PD-1/PD-L1抑制剂治疗最具发展前景。随着乳腺癌免疫治疗相关临床试验的开展, 以HER2/neu疫苗、MUC-1疫苗等为代表的肿瘤疫苗已观察到可以改善患者的无病生存期(DFS)和总生存期(OS)。曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、T-DM1、MM-111等单克隆抗体也显示出较好疗效, CIK、TIL、CAR-T等过继性细胞治疗具有较强的肿瘤杀伤能力且安全性良好, 而抗PD-1/PD-L1抗体、抗CTLA-4抗体、抗LAG-3抗体等免疫负调控抑制剂能够抑制肿瘤逃逸, 为乳腺癌的治疗提供了新策略, 这些突破性的成果推动了乳腺癌治疗实现“个体化”的进程。

**[关键词]** 乳腺癌; 肿瘤免疫治疗; 肿瘤微环境; 多肽疫苗; 单克隆抗体; 免疫检查点抑制剂

**[中图分类号]** R737.9; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)01-0096-07

乳腺癌高居中国女性恶性肿瘤发病率首位<sup>[1]</sup>, 其传统治疗方法(包括手术、放疗、化疗、内分泌治疗等)的副作用使得患者往往难以耐受。近年来, 免疫疗法已经在黑色素瘤、肺癌、急性淋巴细胞白血病等肿瘤的治疗中取得巨大成功, 而传统被认为具有“弱免疫原性”的乳腺癌患者, 如今也有望成为免疫治疗的受益者。与传统治疗手段相比, 免疫治疗具有良好耐受性、无毒性药物蓄积, 可避免全身治疗带来的一些不良反应。乳腺癌的免疫治疗主要包括肿瘤疫苗治疗、细胞因子治疗、单克隆抗体治疗和过继性细胞治疗等。研究<sup>[2]</sup>发现, 通过DC-CIK免疫细胞治疗可以提高晚期乳腺癌患者长期生存率, 且安全性良好; 在单克隆抗体的相关研究中<sup>[3]</sup>, 帕妥珠单抗+曲妥珠单抗的II、III期临床转化试验也证实双靶联合化疗显著改善晚期HER2阳性乳腺癌患者的预后; 在免疫检查点抑制剂的研究<sup>[4]</sup>中, 抗PD-L1抗体对三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)患者的治疗具有重要意义。虽然, 有关乳腺癌免疫治疗的研究越来越多, 但仍处于临床前或临床试验阶段。本文将围绕乳腺癌免疫治疗的最新研究进展进行全面综述, 以期对乳腺癌免疫治疗的深入研究提供参考。

#### 1 乳腺癌与免疫系统

机体免疫系统发挥抗肿瘤作用需要满足几个必要条件。首先, 免疫系统能够识别肿瘤细胞表面的相关性及特异性抗原, 肿瘤抗原的表达与体细胞突变相关, 因此具有高突变负荷的肿瘤对免疫治疗获益更大; 其次, 机体具备调控免疫细胞数量及活性的能力, 这可以通过肿瘤微环境中肿瘤浸润淋巴细胞

(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)的种类及数量体现。

##### 1.1 肿瘤抗原与T细胞活化

肿瘤抗原的存在是抗原特异性T细胞活化的先决条件。肿瘤新抗原可以通过体细胞突变产生, 肿瘤突变负荷越高, 最后能被T细胞识别的新抗原越多, 这类患者对新型免疫检查点抑制剂的疗效较好, 生存率也往往更高。肿瘤突变负荷在乳腺癌的不同亚型之间差异很大, 其中以TNBC的突变负荷最高<sup>[5]</sup>。

机体针对肿瘤的适应性免疫应答依赖于抗原特异性T细胞活化, 在此过程中, 肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen, TAA)与主要组织相容性复合体I(major histocompatibility complex I, MHC I)结合形成抗原肽-MHC分子复合物, 后者与T细胞抗原受体(T cell receptor, TCR)特异性结合, 进而诱导T细胞的活化。MHC I存在于多种类型细胞中, 而抗原提呈细胞

**[基金项目]** 吉林省科技厅重点实验室建设项目(No. 20170622011JC); 吉林省发展和改革委员会产业技研与开发专项(No. 2017C022); 吉林省发展和改革委员会自主创新能力专项(No. 2014N147)。Project supported by the Key Laboratory Construction Project from Science and Technology Department of Jilin Province(No.20170622011JC), the Development and Reform Commission Industry Technical Research and Development Special of Jilin Province(No.2017C022), and the Development and Reform Commission Independent Innovation Capacity Special of Jilin Province(No.2014N147)

**[作者简介]** 曾替伦(1992-), 男, 硕士生, 主要从事肿瘤发病机制及免疫治疗研究, E-mail: zengtl16@mails.jlu.edu.cn

**[通信作者]** 崔久嵬(CUI Jiuwei, corresponding author), 博士, 教授、主任医师, 博士生导师, 主要从事肿瘤发病机制及免疫治疗研究, E-mail: cuijw@jlu.edu.cn

(antigen presenting cell, APC)具有共刺激分子,因此能够高效发挥抗原提呈和T细胞活化作用,其中DC是机体功能最强的专职APC。另一方面,APC表达的共刺激分子与T细胞表面的相应受体相互作用,可以介导正性或负性信号转导,产生不同的免疫效应。

## 1.2 肿瘤微环境与TIL

“肿瘤免疫编辑学说”将机体对肿瘤的双重作用归因于局部免疫反应<sup>[6]</sup>,其既可以对肿瘤进行免疫杀伤,又可以产生炎症环境,促进肿瘤发展。因此,通过分析肿瘤微环境中的免疫成分,可以了解肿瘤的发生、发展及转移情况。在乳腺癌的肿瘤微环境中,TIL可以对乳腺癌患者的预后及疗效进行预测。2017年,DENKERT等<sup>[7]</sup>对GeparDuo、GeparSepto等6项研究进行Meta分析发现,TIL在包括TNBC在内的所有分子亚型乳腺癌中均可预测化疗疗效、判断预后。此外,有研究<sup>[8]</sup>发现,对于晚期HER2阳性型乳腺癌,TIL增高与总生存期(OS)改善相关,提示即使晚期肿瘤患者仍存在来自机体的抗肿瘤免疫效应。

虽然在乳腺癌肿瘤微环境中TIL具有预后及疗效预测作用,但在各亚型之间仍存在明显差异。总体上,TNBC及HER2阳性型乳腺癌免疫原性更强,TIL的比例最高,因此,对免疫治疗可能获益更大。而管腔型乳腺癌TIL比例较低,其中又以luminal A型TIL浸润程度最低,故对于该类患者单用免疫治疗很难获益,通常采用内分泌治疗或联合化疗/靶向治疗。

## 2 乳腺癌的免疫治疗策略

乳腺癌的免疫治疗根据作用机制可分为3类:主动免疫治疗(包括各类肿瘤疫苗)、被动免疫治疗(包含单克隆抗体、过继性细胞治疗等)、非特异性免疫调节剂治疗(主要涉及抗PD-1/PD-L1抗体、抗CTLA-4抗体等)。目前,乳腺癌免疫治疗主要在肿瘤疫苗、单克隆抗体、免疫调节剂等方面取得了新进展。

### 2.1 肿瘤疫苗

肿瘤疫苗是通过免疫接种激发机体对肿瘤的特异性免疫应答,从而发挥抗肿瘤作用。肿瘤疫苗可以维持长期免疫记忆,效应持久。

**2.1.1 肿瘤细胞疫苗** 肿瘤全细胞疫苗富含肿瘤抗原,理论上可通过APC产生非特异性共刺激信号,促使机体产生免疫应答。一项目前正在进行的I/II期临床试验(NCT00722228)<sup>[9]</sup>对包含乳腺癌在内的7种晚期肿瘤应用全细胞疫苗,以期延长患者OS。肿瘤全细胞疫苗因共刺激分子的缺失,常需添加佐剂以增强免疫应答,而佐剂又会诱导自身免疫,使其应

用受限。

### 2.1.2 肿瘤多肽(蛋白)疫苗

**2.1.2.1 HER2/neu疫苗** HER2/neu蛋白具有免疫原性,可诱导CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T淋巴细胞抗原特异性免疫应答,HER2/neu高表达可做为乳腺癌免疫治疗的一个有效靶点。目前,E75、GP2和AE37等3种多肽疫苗研究较为深入。①HER2抗原肽E75是来源于HER2/neu蛋白胞外结构域的HLA-A2/A3限制性多肽,可有效刺激E75特异性细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic lymphocyte, CTL)扩增,发挥抗肿瘤作用。目前I/II期临床试验<sup>[10]</sup>已证实,E75疫苗可降低早期乳腺癌患者无病生存期(DFS),相关的III期临床试验也已完成<sup>[11]</sup>。BENAVIDES等<sup>[12]</sup>研究发现,HER2/neu过表达乳腺癌患者可能对HER2/neu存在免疫耐受,因而低表达者获益更大。②GP2来自HER2/neu横穿膜结构域,同样也属于HLA-A2限制性多肽,较E75免疫原性更强。GP2治疗乳腺癌的II期临床试验(NCT00524277)<sup>[13]</sup>早期结果显示,试验组DFS高于对照组(94% vs 85%,  $P=0.01$ ),提示生存获益。③AE37是HER2/neu来源的MHCII类表位肽疫苗,与Ii键杂合,显著增强CD4<sup>+</sup>T细胞活性,免疫效应更持久。一项II期临床试验<sup>[14]</sup>结果显示,在接受AE37疫苗治疗后,HER2非过表达患者相对危险度下降,AE37可以使HER2非过表达尤TNBC患者受益。

**2.1.2.2 MUC-1疫苗** MUC-1是一种穿膜糖蛋白,在多种肿瘤细胞表面过度表达或异常糖基化,具有一定抗原性,成为免疫治疗的靶点。目前,已有多项临床试验对MUC-1疫苗治疗转移性乳腺癌的疗效进行研究。IBRAHIM等<sup>[15]</sup>研究证实,Sialyl Tn-KLH疫苗可延长晚期乳腺癌患者的中位OS(Cox  $P=0.036$ , Log-Rank  $P=0.029$ )。另外一种重组痘病毒疫苗“PANVAC”也被证实可以延长转移性乳腺癌患者的中位TTP及中位OS,但需进一步扩大样本量加以确证<sup>[16]</sup>。此外,新近研究<sup>[17-18]</sup>表明,在TNBC中MUC1穿膜C-末端(MUC1-C)可通过NF- $\kappa$ B p65依赖性机制诱导BCL2A1和PD-L1的表达,因此,针对MUC1-C设计的免疫疗法能够治疗对ABT-737(BH3模拟抑制剂,作用于BCL)耐药的TNBC。

**2.1.3 DC疫苗** DC是唯一能激活初始性T细胞的专职APC,在免疫应答中处于重要地位。DC疫苗不受HLA限制,可以诱导产生I类和II类免疫反应。研究<sup>[19]</sup>发现,基于HER2/neu的DC疫苗可诱导HER2/neu表达下降甚至消失。此外,Indoximod+Ad.p53DC疫苗可能具有化疗增敏作用,进一步可以研究其与化疗药物联用的安全性及疗效<sup>[20]</sup>。ABDELLATEIF等<sup>[21]</sup>通过在体外应用成活MCF-7乳腺癌细胞诱导未



成熟的 DC, 经检测发现, 诱导后 CD83<sup>+</sup>、CD86<sup>+</sup> 和 MHC-II<sup>+</sup>DC 均显著升高 ( $P < 0.01$ ), CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup>T 细胞也有增加, 而 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg 显著下降 ( $P < 0.01$ ), Foxp3 基因表达水平明显降低 ( $P < 0.01$ )。另外, IL-12 和 IFN- $\gamma$  的分泌增加 ( $P = 0.01$ ), 乳酸脱氢酶的释放显著增多 ( $P < 0.01$ ), 表明 CTL 对肿瘤的细胞毒性作用增强。因此, 活体乳腺癌细胞-DC 疫苗可为乳腺癌免疫治疗提供新思路。

**2.1.4 DNA 疫苗** DNA 疫苗是通过摄取编码目标 TAA 的 DNA 序列, 翻译表达为蛋白质, 经抗原处理和提呈, 进而诱导体液、细胞免疫等的协同效应。DNA 疫苗可大规模生产, 易于诱发抗肿瘤免疫应答, 但长期低水平的肿瘤抗原又会引起免疫耐受。GUARDINO 等<sup>[22]</sup>发现, MVA-BN®-HER2 疫苗对 HER2 过表达的转移性乳腺癌具有生物活性, 能够打破 HER2 的耐受性。目前对于 DNA 疫苗, 寻找合适的载体仍是一个挑战, 而应用电穿孔法传递 TAA 编码质粒已取得初步成果, 这或将成为突破口<sup>[23]</sup>。

## 2.2 单克隆抗体治疗

单克隆抗体特异性结合肿瘤细胞靶抗原, 并通过 NK 细胞、巨噬细胞和中性粒细胞等免疫效应细胞介导包括抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)、抗体依赖的细胞介导的吞噬作用的机制 (antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP) 和补体依赖的细胞毒性 (complement dependent cytotoxicity, CDC) 在内的抗肿瘤免疫效应。单克隆抗体虽能诱发被动免疫, 但却无法产生记忆性 T 细胞, 因此需要长期使用药以保证疗效<sup>[24]</sup>。

**2.2.1 抗 HER2/neu 单克隆抗体** 曲妥珠单抗能够阻断 HER2/neu 介导的 PI3K 及 MAPK 信号通路, 介导 ADCC 作用, 抑制肿瘤血管生成, 目前多以单药或联合化疗形式用于 HER2 过表达型转移性乳腺癌的治疗, 也可用于新辅助及术后辅助治疗。既往研究<sup>[25]</sup>表明, 双靶治疗虽能改善患者病理性完全缓解 (pathologic complete response, pCR), 但差异无统计学意义。最近, 双靶 (拉帕替尼+曲妥珠单抗) 联合紫杉醇治疗 HER2 阳性型乳腺癌的 III 期随机对照试验 (CALGB40601)<sup>[26]</sup>结果提示, 无侵袭性疾病生存 (invasive disease-free survival, iDFS) 的延长与 pCR 相关 ( $P = 0.01$ )。POWLES 等<sup>[27]</sup>研究发现, T 细胞  $\beta$  链可变 (TRBV) 11-3 基因或 TRBV-MG2 高的患者从双靶治疗中获益更大, 因此, TRBV 基因模式可预测双靶治疗的疗效。此外, 原发或继发性耐药是影响曲妥珠单抗临床疗效的一个关键因素。PANACEA 研究<sup>[28]</sup>试图通过派姆单抗 (pembrolizumab) 与曲妥珠单抗联

合治疗曲妥珠单抗耐药 HER2 阳性转移性乳腺癌, 研究结果即将公布。

帕妥珠单抗是一种新型 HER2 重组单克隆抗体, 与 HER2 胞外结构域 II 区结合, 对曲妥珠单抗疗效欠佳的 HER2 低表达乳腺癌仍有作用。III 期随机临床试验 CLEOPATRA (NCT00567190)<sup>[8]</sup>发现, 接受曲妥珠单抗联合多西他赛治疗的非早期 HER2 阳性型乳腺癌患者在加用帕妥珠单抗后中位 OS 及中位 PFS 均明显延长。另一项 III 期临床试验 APHINITY (LBA500)<sup>[29]</sup>对 4 805 例早期 HER2 阳性型乳腺癌患者应用标准化疗+曲妥珠单抗±帕妥珠单抗治疗, 结果显示, 帕妥珠组 iDFS 为 94.1%, 高于曲妥珠组的 93.2% ( $P = 0.045$ ), 且淋巴结阳性者获益更大 (92% vs 90.2%,  $P = 0.02$ ), 鉴于此, 第 3 版 NCCN 指南首次将双靶治疗联合化疗作为淋巴结阳性 HER2 阳性型乳腺癌患者辅助治疗的推荐方案。

T-DM1 是由曲妥珠单抗与美坦辛衍生物通过一硫醚连接器连接而成的偶联物, 已获 FDA 批准用于 HER2 阳性型晚期转移及进展期乳腺癌的治疗。已有研究<sup>[30]</sup>表明, T-DM1 在中枢神经系统转移微环境中的有效性。KEITH 等<sup>[31]</sup>进一步证实, 对于 HER2 阳性型脑转移乳腺癌患者, T-DM1 能有效延缓脑转移瘤生长, 产生生存获益 ( $P < 0.01$ )。此外, BORGES 等<sup>[32]</sup>研究表明, 对于 HER2 阳性转移性伴或不伴脑转移的难治性乳腺癌患者, 妥卡替尼+T-DM1 显示了初步抗肿瘤活性, 且毒性反应可以接受。

**2.2.2 双特异性单克隆抗体** 双特异性单抗可以结合两种不同的 TAA, 如 HER3/EGFR、VEGF/HER2、HER2/HER3 等, 这种双重阻断可提高免疫治疗疗效。

MM-111 是一种双特异性单链抗体, 在 HER2 过表达乳腺癌中可以同时靶向 HER2/HER3。临床前试验<sup>[33-34]</sup>发现, MM-111 与曲妥珠单抗、拉帕替尼联用时显示出抗肿瘤活性。T 细胞缺少 Fc $\gamma$ R, 因此典型抗体无法直接募集 T 细胞, 而三功能抗体的 Fv 区可以与肿瘤细胞及 T 细胞结合, 同时 Fc 区可以结合如 NK 细胞等表达 FcR 的免疫细胞, 通过 ADCC 效应杀伤肿瘤。体外研究<sup>[35]</sup>发现, 针对 HER2 及 CD3 的三功能抗体厄妥索单抗 (ertumaxomab), 可用于曲妥珠单抗无效的 HER2 低表达肿瘤的治疗。此外, 许多其他类型双特异抗体如 BiTEs 等也正在研究中<sup>[36]</sup>。为了克服免疫原性和半衰期短的问题, 研究人员把目光转向一种可以靶向 HER2 的 T 细胞依赖性双特异性抗体 (HER2-TDB), HER2-TDB 能够诱导多克隆 T 细胞的抗肿瘤免疫反应, 减少肿瘤免疫逃逸的发生。研究<sup>[37]</sup>发现, HER2-TDB 对低浓度的 HER2 过表达细胞株作用极强, 且在对曲妥珠单抗、拉帕替尼、TDM-1 等耐

药的细胞株中显示出一定疗效,其对于激素受体阳性型乳腺癌(hormone receptor positive breast cancer, HPBC)同样有效。虽然PD-L1的表达限制了HER2-TDB的活性,但却可以被抗PD-L1抗体所逆转,这提示人们可以通过联合免疫检查点抑制剂来增加免疫治疗疗效。然而,由于HER2在许多正常体细胞如心肌细胞上也有少量表达,因此需要进一步对HER2-TDB的安全性进行评估。

### 2.3 过继性细胞治疗

过继性细胞治疗通过在体外激活自体或异体免疫效应细胞,并回输至体内发挥抗肿瘤效应,其可以改善机体细胞免疫功能低下的状态,直接发挥抗肿瘤作用,也能对免疫损伤进行一定程度的修复。然而,细胞来源有限、细胞毒性及扩增数量较低等问题使其应用受到限制。

**2.3.1 细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)** CIK细胞以CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>T细胞为主,兼具NK细胞的非MHC限制性以及T淋巴细胞的抗肿瘤活性等特点,可直接杀伤肿瘤细胞,促进T细胞增殖。活化的CIK可以通过产生大量细胞因子抑制杀伤肿瘤细胞,其肿瘤杀伤谱广、增殖速度快、杀伤活性高、不良反应小,在乳腺癌免疫治疗中显示出一定优势。PAN等<sup>[38]</sup>研究发现,对于淋巴结阳性、TNM分期较高、病理分级较差的TNBC患者,CIK是一种有效的治疗手段。

**2.3.2 TIL** TIL是一种新型抗肿瘤效应细胞,具有MHC限制性及肿瘤特异性,其抗肿瘤效果是淋巴因子激活的杀伤细胞(lymphokine-activated killer cell, LAK)的50~100倍。此外,多项研究<sup>[39]</sup>证实TIL可以预测乳腺癌患者的疗效及预后,对于复发风险高、曲妥珠单抗治疗无效的低肿瘤浸润水平人群,可通过TIL对免疫检查点抑制剂的临床疗效进行预测。TIL在临床中具有广阔的研究前景,然而取材困难及制作过程复杂限制了TIL的应用。张磊等<sup>[40]</sup>将乳腺癌组织及淋巴结中的TIL提纯并扩增至 $>1 \times 10^9$ 个细胞后回输至患者体内,结果显示,TIL最高杀伤率达78.0%,提示TIL可以增强乳腺癌患者的细胞免疫功能。最近,ZACHARAKIS等<sup>[41]</sup>报告了1例对多种化疗方案无效的激素受体阳性、HER2阴性转移性乳腺癌患者,将其TIL进行体外培养,筛选对其仅有的4种体细胞突变蛋白有反应的TIL进一步培养至一定数量并回输体内,同时联合IL-2、免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)治疗,结果发现病灶完全消散超过22个月,这为免疫疗法攻克难治性癌症开辟了新道路。

**2.3.3 基因修饰的T细胞 嵌合抗原受体T细胞免**

疫疗法(CAR-T)是利用CAR对T细胞进行基因修饰,使之产生大量肿瘤特异性T细胞,发挥抗肿瘤作用。目前,CAR-T疗法在血液系统恶性肿瘤治疗中已取得成功,但在实体肿瘤方面仍面临巨大挑战。在乳腺癌中靶向HER2的CAR-T细胞临床试验正在进行中。I/II期临床试验(NCT01935843)<sup>[42]</sup>对CAR-T细胞治疗HER2阳性型晚期实体瘤的临床疗效进行研究。另外1项II期临床试验(NCT01022138)<sup>[43]</sup>评估了抗CD3x抗HER2/neu双特异性单抗修饰的活化T细胞治疗HER2/neu阴性转移性乳腺癌的疗效。BYRD等<sup>[44]</sup>提出,靶向TEM8/ANTXR1的特异性CAR-T细胞可用于TNBC的免疫治疗。此外,针对乳腺癌患者其他抗原如cMet及TNBC相关肿瘤抗原间皮素的CAR-T细胞临床试验也在进行中<sup>[45]</sup>。总之,在乳腺癌等实体瘤中,CAR-T疗法仍存在一些关键问题,如靶抗原稀缺、CAR-T细胞持续时间有限等,有待进一步研究。

### 2.4 免疫负调控抑制剂治疗

T细胞免疫检查点抑制通路的确认使得免疫治疗取得重大突破,CTLA-4及PD-1/PD-L1等2条途径均能抑制CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T细胞应答,因此针对这两条通路的免疫负调控抑制剂能够抑制肿瘤的免疫逃逸,重新激活T细胞进而发挥抗肿瘤作用。

**2.4.1 抗PD-1/PD-L1抗体治疗** PD-1与其配体PD-L1结合后,免疫调节性T细胞活性减弱,应用单克隆抗体阻断PD-1与PD-L1之间的相互作用可以恢复肿瘤微环境中的免疫活性,促进DC细胞成熟,增强抗肿瘤免疫反应。与其他类型乳腺癌相比,PD-L1在TNBC中的阳性率更高,因而临床试验多集中于TNBC患者。I b期临床研究(KEYNOTE-012)<sup>[46]</sup>发现,派姆单抗可提高进展期TNBC患者的客观缓解率(ORR)。也有研究<sup>[47]</sup>证实,MPDL3280A可改善转移性TNBC患者的ORR值。另有2项进行中的临床试验(NCT02309177、NCT02129556)<sup>[48-49]</sup>分别对纳武单抗(nivolumab)及派姆单抗治疗转移性乳腺癌的疗效进行评价。此外,呼肠孤病毒(reovirus, RV)可上调肿瘤细胞PD-L1的表达,溶瘤呼肠孤病毒联合抗PD-1抗体可提高乳腺癌患者CD8<sup>+</sup>T细胞水平,增强抗肿瘤效应<sup>[50]</sup>。BOURGEOIS-DAIGNEAULT等<sup>[51]</sup>研究证实,溶瘤病毒(oncolytic virus, OV)与ICI的联用治愈了60%~90%的实验小鼠,OV使TNBC对ICI更加敏感。因此,对处于确诊TNBC与手术治疗之间机会窗中的患者,OV与ICI联合应用可作为新辅助治疗的一种选择。

**2.4.2 抗CTLA-4抗体治疗** CTLA-4是第一个被临床证实由效应T细胞表达的免疫检查点,可以阻断同



源共刺激信号,与CD28竞争性结合APC表面的B7-1/2,抗CTLA-4抗体与CTLA-4结合,恢复抗肿瘤免疫活性。目前,已有临床试验证实伊匹单抗(ipilimumab)和曲美姆单抗(tremelimumab)等2种抗CTLA-4抗体能够促进T细胞活化,具有抗肿瘤作用<sup>[52]</sup>。此外,在1项动物实验<sup>[53]</sup>中发现,局部放疗(radiation therapy, RT)与抗CTLA-4抗体的联用可以诱导CD8<sup>+</sup>T细胞依赖的抗肿瘤免疫反应,提示免疫治疗与RT联用可能成为新的治疗策略。

**2.4.3 抗LAG-3抗体治疗** LAG-3是新近发现的在Treg细胞和失能T细胞上高表达的抑制性受体,可以向激活的效应T细胞提供抑制信号,并增强Treg细胞的抑制活性。抗LAG-3抗体可以阻断LAG-3与MHC II类分子的相互作用,增强肿瘤特异性CD8<sup>+</sup>T细胞的扩增和细胞因子的产生。在乳腺癌中抗LAG-3抗体的相关研究较少。1项I/II期临床试验<sup>[54]</sup>对30例晚期乳腺癌患者给予一线紫杉醇+抗LAG-3抗体IMP321治疗,结果提示IMP321可以明显提高肿瘤患者的ORR。

### 3 展望

目前,免疫治疗的关键问题在于对肿瘤的复杂性、肿瘤异质性和免疫逃逸机制的认识存在局限性,并且缺乏评估肿瘤免疫治疗疗效的明确生物标志物,同时有必要制定新的免疫治疗反应评价标准。为此,可以通过抗原表位预测相关的全蛋白质组免疫监测及肿瘤基因组测序技术对乳腺癌新抗原靶点进行鉴定,并根据乳腺癌的不同亚型、不同分期选择合适的治疗手段<sup>[55]</sup>。同时,应着重发展新技术,最近,Atossa Genetics计划采用微导管技术将CAR-T细胞传送到乳头状毛细血管中,用于乳腺癌的靶向治疗,经临床试验证实了该技术的安全性,这或将推动CAR-T疗法在乳腺癌的临床应用。此外,免疫治疗疗效具有不同于传统疗法的表现形式,因此以往的RECIST测量标准是否适合免疫治疗的疗效评价体系以及评价的时间点、具体评价指标如何确定需要进一步讨论<sup>[21]</sup>。也有研究<sup>[56]</sup>指出传统的Kaplan-Meier曲线未能很好地刻画生存曲线的晚期分离,需要更完善的统计学方法对乳腺癌免疫治疗延迟或延长的疗效以及生存期进行评价。在未来的临床试验设计中,如TIL等免疫学指标也可能代替肿瘤反应作为主要研究终点。相信在不久的将来,乳腺癌的免疫治疗将实现“个体化”,推动肿瘤的综合治疗进入新纪元。

### [参考文献]

- [1] 李贺,郑荣寿,张思维,等. 2014年中国女性乳腺癌发病与死亡分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(3): 166-171. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.03.002.
- [2] 姚露,张燕,黄伟谦,等. DC-CIK免疫细胞治疗晚期乳腺癌患者的临床疗效[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2016, 23(4): 519-524. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2016.04.011.
- [3] 姜战胜,杨艳芳,潘战宇,等. 帕妥珠单抗在HER-2阳性乳腺癌治疗中的临床转化[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2016, 23(4): 545-549. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.04.015.
- [4] 冀帅飞,王小成. 针对免疫检查点的乳腺癌治疗研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2017, 24(12): 573-577. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.12.018.
- [5] ENGEL J B, HONIG A, KAPP M, et al. Mechanisms of tumor immune escape in triple-negative breast cancers (TNBC) with and without mutated BRCA 1[J]. Arch Gynecol Obstet, 2014, 289(1): 141-147. DOI:10.1007/s00404-013-2922-9.
- [6] SCHREIBER R D, OLD L J, SMYTH M J. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion[J]. Science, 2011, 331(6024): 1565-1570. DOI:10.1126/science.1203486.
- [7] DENKERT C, VON MINCKWITZ G, DARB-ESFAHANI S, et al. Evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) as predictive and prognostic biomarker in different subtypes of breast cancer treated with neoadjuvant therapy-A meta analysis of 3771 patients[J]. Cancer Res, 2017, 77 (Suppl 4): S1-09[2018-05-12]. [http://cancerres.aacrjournals.org/content/77/4\\_Supplement/S1-09](http://cancerres.aacrjournals.org/content/77/4_Supplement/S1-09). DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS16-S1-09.
- [8] LUEN S J, SALGADO R, FOX S, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes in advanced HER2-positive breast cancer treated with pertuzumab or placebo in addition to trastuzumab and docetaxel: a retrospective analysis of the CLEOPATRA study[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(1): 52-62. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30631-3.
- [9] PERNOT S, TERME M, VORON T, et al. Colorectal cancer and immunity: what we know and perspectives[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(14): 3738-3750. DOI:10.3748/wjg.v20.i14.3738.
- [10] MITTENDORF E A, CLIFTON G T, HOLMES J P, et al. Final report of the phase I/II clinical trial of the E75 (nelipepimut-S) vaccine with booster inoculations to prevent disease recurrence in high-risk breast cancer patients[J]. Ann Oncol, 2014, 25(9): 1735-1742. DOI: 10.1093/annonc/mdu211.
- [11] FERNÁNDEZ A, OLIVER L, ALVAREZ R, et al. Adjuvants and myeloid-derived suppressor cells: enemies or allies in therapeutic cancer vaccination[J]. Hum Vaccin Immunother, 2014, 10(11): 3251-3260. DOI:10.4161/hv.29847.
- [12] BENAVIDES L C, GATES J D, CARMICHAEL M G, et al. The impact of HER2/neu expression level on response to the E75 vaccine: from U.S. Military Cancer Institute Clinical Trials Group Study I-01 and I-02[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(8): 2895-2904. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-08-1126.
- [13] CLIFTON G T, LITTON J K, ARRINGTON K, et al. Results of a phase 1b trial of combination immunotherapy with a CD8<sup>+</sup>T cell eliciting vaccine and trastuzumab in breast cancer patients[J]. Ann Oncol, 2017, 24(8): 2161-2167. DOI:10.1245/s10434-017-5844-0.
- [14] ANASTASOPOULOU E A, TZONIS P, FORTIS S P, et al. DRB1\*11 allele expression and HER2 pre-existing immunity may predict benefit in breast cancer patients vaccinated with the HER2 modified AE37 peptide vaccine[J]. J Immuno Ther Cancer, 2015, 3(Suppl 2): P427. DOI:10.1186/2051-1426-3-S2-P427.
- [15] IBRAHIM N K, MURRAY J L, ZHOU D, et al. Survival advantage

- in patients with metastatic breast cancer receiving endocrine therapy plus sialyl Tn-KLH vaccine:post hoc analysis of a largerandomized trial[J/OL]. *J Cancer*, 2013, 4(7): 577-584[2018-05-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3753533/>. DOI:10.7150/jca.7028.
- [16] MOHEBTASH M, TSANG K Y, MADAN R A, et al. A pilot study of MUC-1 / CEA / TRICOM poxviral-based vaccine in patients with metastatic breast and ovarian cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(22): 7164-7173. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-11-0649.
- [17] HIRAKI M, MAEDA T, MEHROTRA N, et al. Targeting MUC1-C suppresses BCL2A1 in triple-negative breast cancer[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2018, 3: 13[2018-05-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5948210/>. DOI:10.1038/s41392-018-0013-x.
- [18] MAEDA T, HIRAKI M, JIN C, et al. MUC1-C induces PD-L1 and immune evasion in triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(1): 205-215. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-17-1636.
- [19] SHARMA A, KOLDOVSKY U, XU S, et al. HER-2 pulsed dendritic cell vaccine can eliminate HER-2 expression and impact ductal carcinoma in situ[J]. *Cancer*, 2012, 118(17): 4354-4362. DOI:10.1002/cncr.26734.
- [20] SOLIMAN H H, MINTON S E, ISMAIL-KHAN R, et al. A phase 1 / 2 study of Ad.p53 DC vaccine with indoximod immunotherapy in metastatic breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(Suppl 9): Abstract nr P2-15-04. DOI:10.1158/1538-7445.SABCS14-P2-15-04.
- [21] ABDELLATEIF M S, SHAARAWY S M, KANDEEL E Z, et al. A novel potential effective strategy for enhancing the antitumor immune response in breast cancer patients using a viable cancer cell-dendritic cell-based vaccine[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(1): 529-535. DOI:10.3892/ol.2018.8631.
- [22] GUARDINO A, CASSIDY M, PIENKOWSKI T, et al. Results of two phase I clinical trials of MVA-BN-HER2 in HER-2 overexpressing metastatic breast cancer patients[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(Suppl 24): 5089-5089. DOI:10.1158/0008-5472.SABCS-09-5089.
- [23] TRIMBLE C L, MORROW M P, KRAYNYAK K A, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2 / 3: a randomised, double-blind, placebocontrolled phase 2b trial[J]. *Lancet*, 2016, 386(10008): 2078-2088. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00239-1.
- [24] SPELLMAN A, TANG S C. Immunotherapy for breast cancer: past, present, and future[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2016, 35(4): 525-546. DOI:10.1007/s10555-016-9654-9.
- [25] ROBIDOUX A, TANG G, RASTOGI P, et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(12): 1183-1192. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70411-X.
- [26] CAREY L A, BERRY D A, CIRRINCIONE C T, et al. Molecular heterogeneity and response to neoadjuvant human epidermal growth factor receptor 2 targeting in CALGB 40601, a randomized phase III trial of paclitaxel plus trastuzumab with or without lapatinib[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(6): 542-549. DOI:10.1200/JCO.2015.62.1268.
- [27] POWLES R L, REDMOND D, SOTIRIOU C, et al. Association of T-cell receptor repertoire use with response to combined trastuzumab-lapatinib treatment of HER2-positive breast cancer: secondary analysis of the neoALTTO randomized clinical trial[J/OL]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(11): e181564[2018-05-12]. <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology>. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.1564.
- [28] LOI S, ANDRE F, MAIBACH R, et al. PANACEA (IBCSG 45-13 / BIG 4-13): a phase Ib/II trial evaluating the efficacy of pembrolizumab and trastuzumab in patients with trastuzumab-resistant, HER2-positive, metastatic breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(Suppl 4): Abstract nr OT3-01-05. [http://cancerres.aacrjournals.org/content/76/4\\_Supplement/OT3-01-05](http://cancerres.aacrjournals.org/content/76/4_Supplement/OT3-01-05). DOI:10.1158/1538-7445.
- [29] BARTSCH R, BERGEN E. ASCO 2017: highlights in breast cancer [J]. *Memo*, 2017, 10(4): 228-232. DOI:10.1007/s12254-017-0368-7.
- [30] ASKOXYLAKIS V, FERRARO G B, KODACK D P, et al. Preclinical efficacy of ado-trastuzumab emtansine in the brain microenvironment[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 108(2): 763-763. DOI:10.1093/jnci/djv313.
- [31] KEITH K C, LEE Y, EWEND M G, et al. Activity of trastuzumab-emtansine (TDM1) in HER2-positive breast cancer brain metastases: a case series[J/OL]. *Cancer Treat Commun*, 2016, 7: 43-46[2018-05-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4840897/>. DOI:10.1016/j.ctrc.2016.03.005.
- [32] BORGES V F, FERRARIO C, AUCCOIN N, et al. Tucatinib combined with Ado-trastuzumab emtansine in advanced ERBB2/HER2-positive metastatic breast cancer: a phase 1b clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(9): 1214-1220. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.1812.
- [33] McDONAGH C F, HUHALOV A, HARMS B, D et al. Antitumor activity of a novel bispecific antibody that targets the ErbB2/ErbB3 oncogenic unit and inhibits heregulin-induced activation of ErbB3 [J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(3): 582-593. DOI:10.1158/1535-7163.
- [34] OYAMA S K, PARAGAS V, ADAMS S, et al. MM-111, an ErbB2 / ErbB3 bispecific antibody, effectively combines with lapatinib to inhibit growth of ErbB2-overexpressing tumor cells[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(Suppl 8): 654-654. DOI:10.1158/1538-7445.AM2011-654.
- [35] JÄGER M, SCHOBERTH A, RUF P, et al. The trifunctional antibody ertumaxomab destroys tumor cells that express low levels of human epidermal growth factor receptor 2[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(10): 4270-4276. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-08-2861.
- [36] TOPP M S, GÖKBUGET N, STEIN A S, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(1): 57-66. DOI:10.1016/S1470-2045(14)71170-2.
- [37] JUNTILLA T T, LI J I, JOHNSTON J, et al. Antitumor efficacy of a bispecific antibody that targets HER2 and activates T cells[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(19): 5561-5571. DOI:10.1158/0008-5472.
- [38] PAN K E, 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): 3003-3011. DOI:10.1158/1078-0432.
- [39] BATES J P, DERAKHSHANDEH R, JONES L, et al. Mechanisms of immune evasion in breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 556. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5948714/>. DOI:10.1186/s12885-018-4441-3.

- [40] 张磊, 蒋敬庭, 路向前, 等. 肿瘤浸润淋巴细胞输注预防乳腺癌复发[J]. 实用肿瘤杂志, 2004, 26(5): 423-424. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1692.2004.05.018.
- [41] ZACHARAKIS N, CHINNASAMY H, Black M, et al. Immune recognition of somatic mutations leading to complete durable regression in metastatic breast cancer[J]. *Nat Med*, 2018, 24(6): 724-730. DOI:10.1038/s41591-018-0040-8.
- [42] AHMED N, BRAWLEY V S, HEGDE M, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-specific chimeric antigen receptor-modified T cells for the immunotherapy of HER2-positive sarcoma [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(15): 1688-1696. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.0225.
- [43] LUM L G, THAKUR A, AL-KADHIMI Z, et al. Targeted T-cell therapy in stage IV breast cancer: a phase I clinical trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(10): 2305-2314. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2280.
- [44] BYRD T T, FOUSEK K, PIGNATA A, et al. TEM8/ANTXR1-specific CAR T cells as a targeted therapy for triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(2): 489-500. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1911.
- [45] WANG J, ZHOU P. New approaches in CAR-T cell immunotherapy for breast cancer[J/OL]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1026: 371-381 [2018-05-12]. [http://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-981-10-6020-5\\_17](http://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-981-10-6020-5_17). DOI:10.1007/978-981-10-6020-5\_17.
- [46] 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. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.8931.
- [47] GIBSON J. Anti-PD-L1 for metastatic triple-negative breast cancer [J/OL]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(6): e264 [2018-05-12]. <http://www.sciencedirect.com/science/journal/14702045>. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70208-1.
- [48] PUSZTAI L, KARN T, SAFONOV A, et al. New strategies in breast cancer: immunotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(9): 2105-2110. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-15-1315.
- [49] DELUCHE E, ONESTI E, ANDRE F. Precision medicine for metastatic breast cancer[J/OL]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2015, e2-7 [2018-05-12]. <https://meetinglibrary.asco.org/record/104226/ed-book>. DOI:10.14694/EdBook\_M.2015.35.e2.
- [50] MOSTAFA A A, MEYERS D E, THIRUKKUMARAN C M, et al. Oncolytic reovirus and immune checkpoint inhibition as a novel immunotherapeutic strategy for breast cancer[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(6). pii: E205 [2018-05-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6025420/>. DOI:10.3390/cancers10060205.
- [51] BOURGEOIS-DAIGNEAULT M C, ROY D G, AITKEN A S, et al. Neoadjuvant oncolytic virotherapy before surgery sensitizes triple-negative breast cancer to immune checkpoint therapy[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(422). pii: eaao1641 [2018-05-12]. <http://stm.sciencemag.org/content/10/422/eaao1641.short>. DOI: 10.1126/scitranslmed.aao1641.
- [52] 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. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-10-0505.
- [53] DEMARIA S, KAWASHIMA N, YANG A M, et al. Immunemediated inhibition of metastases after treatment with local radiation and CTLA-4 blockade in a mouse model of breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(1): 728-734. DOI:10.1007/s11655-012-1306-4.
- [54] BRIGNONE C, GUTIERREZ M, MEFTI F, et al. First-line chemioimmunotherapy in metastatic breast carcinoma: combination of paclitaxel and IMP321 (LAG-3Ig) enhances immune responses and antitumor activity[J/OL]. *J Transl Med*, 2010, 8: 71 [2018-05-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2920252/>. DOI: 10.1186/1479-5876-8-71.
- [55] MELERO I, GAUDERNACK G, GERRITSEN W, et al. Therapeutic vaccines for cancer: an overview of clinical trials[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2014, 11(9): 509-524. DOI:10.1038/nrclinonc.2014.111.
- [56] KANTOFF P W, SCHUETZ T J, BLUMENSTEIN B A, et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(7): 1099-1105. DOI:10.1200/JCO.2009.25.0597.

[收稿日期] 2018-05-12

[修回日期] 2018-11-22

[本文编辑] 党瑞山