

## 综述

## PD-1/PD-L1 通路在三阴性乳腺癌预后预测及治疗中的意义

张凤春<sup>1,2\*</sup>, 张硕渊<sup>3\*</sup>, 陈天恩<sup>3</sup>, 徐迎春<sup>3</sup>

1. 上海交通大学医学院附属苏州九龙医院肿瘤科, 苏州 215021; 2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院肿瘤科, 上海 200025; 3. 上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤科, 上海 200127

**[摘要]** 程序性死亡-1 (programmed death-1, PD-1) 受体及其配体程序性死亡-配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 作为 T 细胞免疫反应过程中的一对协同刺激分子, 通过负性调节 T 淋巴细胞发挥免疫抑制作用。阻断 PD-1/PD-L1 信号通路已成为肿瘤治疗研究的热点。三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 预后不良、缺乏有效治疗靶点, 以 PD-1/PD-L1 为代表的免疫治疗策略在 TNBC 中具有广阔的研究和应用前景。其中, 抗 PD-1 和抗 PD-L1 单克隆抗体的临床研究为转移性 TNBC 的治疗带来了突破。目前, 多个抗 PD-1 和 PD-L1 的单克隆抗体及其与其他疗法的联合方案用于治疗 TNBC 的临床试验正在进行中。该文着重概述目前 PD-1/PD-L1 在 TNBC 预后预测和治疗中应用的研究进展, 旨在为基础或临床研究提供理论基础。

**[关键词]** 程序性死亡-1/程序性死亡-配体 1; 三阴性乳腺癌; 治疗; 预后  
[DOI]

[中图分类号] R730 [文献标志码] A

## Clinical application of PD-1/PD-L1 to prognosis prediction and treatment of triple-negative breast cancer

ZHANG Feng-chun<sup>1,2\*</sup>, ZHANG Shuo-yuan<sup>3\*</sup>, CHEN Tian-en<sup>3</sup>, XU Ying-chun<sup>3</sup>

1. Department of Oncology, Suzhou Kowloon Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Suzhou 215021, China; 2. Department of Oncology, Shanghai Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 3. Department of Oncology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

**[Abstract]** Programmed death-1 (PD-1) receptor and programmed death-ligand 1 (PD-L1) as a pair of T cell immune response co-stimulatory molecules play a negative role in adoptive immunity by inhibiting T-lymphocyte function. Blocking the PD-1/PD-L1 signaling pathway has been a hot spot of research and treatment of cancer. Triple-negative breast cancer (TNBC) is an aggressive subtype of breast cancer, and there is no approved targeted therapy. Immunotherapy represented by PD-1/PD-L1 blockers, is getting widely studied due to the medical potential of therapy for TNBC. Thereinto, the clinical researches of the monoclonal antibodies against PD-1 or PD-L1 have brought a promising future for the treatment of metastatic TNBC. Currently, there are several trials with anti-PD-1 or anti-PD-L1 monoclonal antibodies and their combination with other therapies in salvage, neoadjuvant, and adjuvant settings on going. In this article, the authors review the current studies about potential value of PD-1/PD-L1 in prognosis, prediction, and treatment in TNBC, intending to cast insight on future basic and clinical studies.

**[Key words]** programmed death-1/programmed death-ligand 1 (PD-1/PD-L1); triple-negative breast cancer; treatment; prognosis

乳腺癌是危害全球女性健康的常见恶性肿瘤, 其中的三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC), 即雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesteron receptor, PR) 及人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER-2) 均为阴性的乳腺癌亚型, 占全部乳腺癌的 15% ~ 20%<sup>[1]</sup>。TNBC

对内分泌治疗和抗 HER-2 靶向治疗不敏感, 缺乏有效的治疗靶点, 是乳腺癌中较为凶险和预后较差的亚型, 临床上急需寻找更为有效的新型治疗措施。

TNBC 具有较多的肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor-infiltrating lymphocytes, TIL)<sup>[2]</sup>, 高基因组具不稳定性<sup>[3]</sup>和较高的突变率<sup>[4]</sup>, 使其可以产生较多的新抗原而成为最

**[基金项目]** 国家自然科学基金 (81301858); 江苏省自然科学基金项目 (BK20181186)。

**[作者简介]** 张凤春 (1957—), 男, 主任医师, 博士; 电子信箱: fc Zhang2004@163.com; 张硕渊 (1997—), 男, 本科生; 电子信箱: 358302932@qq.com。\* 为共同第一作者。

**[通信作者]** 徐迎春, 电子信箱: xiaoxu2384@163.com。

**[Funding Information]** National Natural Science Foundation of China (81301858); Natural Science Foundation of Jiangsu Project (BK20181186)。

**[Corresponding Author]** XU Ying-chun, Email: xiaoxu2384@163.com。



具免疫原性的乳腺癌亚型。程序性死亡-1 (programmed death-1, PD-1) 受体是免疫球蛋白超家族 I 型跨膜糖蛋白, 由于其与细胞凋亡程序相关而被命名, 多表达于激活的 T 细胞、B 细胞及自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK 细胞)。PD-1 及其配体程序性死亡配体-1 (programmed death-ligand 1, PD-L1)、PD-L2 通过负性信号调节 T 细胞的活化、免疫耐受以及免疫介导的组织损伤<sup>[5]</sup>。PD-L1 是 B7 家族的一员, 为跨膜蛋白, 广泛表达于免疫细胞、上皮细胞及血管内皮细胞<sup>[6]</sup>。许多肿瘤细胞表面也表达 PD-L1 或在  $\gamma$  干扰素 (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 诱导后高度表达 PD-L1; 当其与受体 PD-1 结合时, 导致肿瘤抗原特异性 T 细胞凋亡, 使肿瘤细胞逃避免疫监控<sup>[7]</sup>。通过抗 PD-1/PD-L1 单克隆抗体 (单抗) 阻断 PD-1/PD-L1 途径可以达到抗肿瘤的效果, 为进行抗肿瘤免疫治疗提供了可能<sup>[8]</sup>。目前 PD-1/PD-L1 相关的研究已经成为肿瘤治疗研究的热点, 在 TNBC 治疗领域也初露锋芒并广泛开展。PD-L2 多表达于巨噬细胞和树突状细胞, 也表达于肿瘤细胞。相对而言, PD-L2 的功能研究尚不成熟。有研究<sup>[9]</sup>提示 PD-L2 在抗肿瘤免疫的诱导及效应阶段均可以促进 CD8 阳性 T 细胞发挥作用。本文着重概述目前 PD-1/PD-L1 在 TNBC 预后预测和治疗中应用的研究进展, 以期为基础和临床研究提供理论基础。

## 1 PD-1/PD-L1 在 TNBC 中的表达及其与预后的关系

肿瘤组织 PD-L1 阳性的恶性肿瘤患者预后较差。一项关于乳腺癌的 meta 分析<sup>[10]</sup>提示肿瘤细胞 PD-L1 阳性与不良临床病理危险因素 (如分级为 3、高增殖指数、激素受体阴性和 TNBC) 有关, 且与无病生存期 (disease free survival, DFS) 和总生存期 (overall survival, OS) 短密切相关; TIL 的浸润程度与早期 TNBC 的 DFS 和 OS 相关, 同时 TIL PD-L1 阳性亚组具有更长的 DFS 和 OS; 提示 PD-L1 具有一定的预后预测价值, 且不同组织细胞 PD-L1 的预测意义可能存在差异。现有文献中关于在乳腺癌中如何用免疫组织化学方法检测 PD-1 及 PD-L1 表达的表述各异, 其对预后预测结果往往也不一致, 推测可能由于不同研究应用免疫组织化学检测的抗体种类不同<sup>[11]</sup>, PD-L1 阳性阈值、靶细胞类型 (肿瘤细胞、肿瘤间质细胞)、阳性表达细胞组分 (细胞膜、细胞质) 不同, 及乳腺癌本身高度的异质性所致<sup>[12]</sup>。

### 1.1 PD-1/PD-L1 在 TNBC 中的表达

2014 年, Gatalica 等<sup>[13]</sup>的研究纳入了 116 例乳腺癌患

者 (含 53 例 TNBC), 应用 B7 同源物 1 (B7 homologue 1, B7-H1, 又称 PD-L1) 抗体, 以 1% 中等或强的细胞膜或细胞质染色作为阳性, 结果提示 TNBC 中 TIL 的 PD-1 及肿瘤细胞 PD-L1 的表达均明显高于 HER-2 阳性 ( $n=5$ )、管腔 B ( $n=25$ ) 和管腔 A ( $n=33$ ) 亚型; 相较其他 3 种乳腺癌亚型, TIL 的 PD-1 及肿瘤细胞 PD-L1 共表达的比例亦以 TNBC 为最高, 差异均有统计学意义。2017 年, Dill 等<sup>[14]</sup>采用组织芯片技术, 以 PD-L1 细胞膜着色  $\geq 1\%$  定义为阳性, 检测了 245 例原发性乳腺癌 (其中 32% 为 TNBC) 和 40 例转移性乳腺癌 (淋巴结转移及远处转移各 20 例), 结果显示 PD-L1 的表达在不同乳腺癌亚型及肿瘤内存在异质性, 主要存在于组织学级别高、激素受体阴性的乳腺癌中。而 Mittendorf 等<sup>[15]</sup>以组织芯片的方法, 选用 PD-L1 的 5H1 抗体检测了 105 例 TNBC 中 PD-L1 的表达, 以阳性细胞  $>5\%$  作为界值, 发现 PD-L1 阳性率为 19% (20/105)。Dill 等<sup>[14]</sup>的研究发现 PD-L1 弥漫性着色 ( $>50\%$ ) 非常罕见, 在全部乳腺癌中仅占 2%, 在 TNBC 中仅占 5%; 由此可见, PD-L1 在肿瘤内的表达存在明显的异质性, 粗针穿刺活检的 PD-L1 状态评价可能存在误判, 提倡应用手术组织标本进行 PD-L1 检测。

实际上对于 TNBC PD-L1 检测的争议终于在 IMpassion130 研究<sup>[16]</sup>结果报道后尘埃落定。该研究对 614 例 TNBC 同时对 PD-L1 的 SP142、22C3 和 SP263 抗体进行检测; 对于 SP142 和 SP263 抗体, 将 PD-L1 阳性定义为任何强度 PD-L1 染色的肿瘤浸润免疫细胞 (immune cell, IC) 占肿瘤区域 (肿瘤细胞、肿瘤内和肿瘤周围基质) 面积的比例  $\geq 1\%$ ; 对于 22C3 抗体, 采用联合阳性评分 (combined positive score, CPS) 对 PD-L1 的表达进行判断, 即 PD-L1 染色的细胞 (肿瘤细胞、淋巴细胞和巨噬细胞) 数目相对于肿瘤细胞总数的百分比, 将  $CPS \geq 1$  定义为  $22C3^+$ 。结果显示: 3 种抗体检测的 PD-L1 阳性率分别为 46% (SP142)、81% (22C3) 和 75% (SP263)。一致性分析发现:  $SP142^+/22C3^-$  为 1%,  $SP142^+/22C3^+$  为 45%,  $SP142^-/22C3^+$  为 36%,  $SP142^-/22C3^-$  为 18%; 而  $SP142^+/SP263^-$  为 1%,  $SP142^+/SP263^+$  为 45%,  $SP142^-/SP263^+$  为 30%,  $SP142^-/SP263^-$  为 24%; 提示 22C3 和 SP263 检测方法筛选出了较大的可能免疫治疗获益人群, 而 SP142 检测方法阳性患者仅为上述 2 种检测方法阳性患者的一部分。探索性分析发现, SP142 IC 阳性亚组与临床疗效相关, 因此, SP142 IC 检测方法已经被批准作为诊断性检测, 以甄别最有可能从阿替珠单抗和纳米白蛋白结合型紫杉醇联合治疗中获益的 TNBC 患者 ( $22C3^+/SP142^+$  和  $SP263^+/SP142^+$  人群)<sup>[16]</sup>。

## 1.2 PD-1/PD-L1 与 TNBC 的预后

关于 PD-1 及 PD-L1 与临床病理特征关系的研究, Muenst 等<sup>[17]</sup>的研究发现 650 例乳腺癌(TNBC 127 例)中 PD-L1 阳性表达率为 23.4%, 其表达与年龄、肿瘤大小、分期、分级、淋巴结转移状态、雌激素受体(estrogen receptor, ER)缺失和增殖细胞核抗原 Ki-67 高表达相关。另有研究<sup>[18]</sup>亦支持 PD-L1 表达与高 TIL 水平及其他预后不良因素, 如年轻、高组织学分级、ER 阴性、孕激素受体(progesterone receptor, PR)阴性、HER-2 过表达、高增殖指数及侵袭性亚型(三阴性、基底细胞样)等相关。

关于 PD-1 及 PD-L1 与预后关系报道不一。Monneur 等<sup>[18]</sup>报道 PD-L1 表达是一个独立的影响患者 OS 的不良因素, 亚组分析提示在以 TNBC 为主的基底细胞型中这种影响更为显著。一组来自 870 名中国乳腺癌患者(包含 222 例 TNBC)的研究<sup>[19]</sup>数据亦支持 PD-L1 的高表达会对乳腺癌的预后产生不良的影响。另有研究<sup>[20]</sup>表明, 新辅助化学治疗(化疗)后未达到病理学完全缓解的残留肿瘤组织中 PD-L1 的表达与局部晚期乳腺癌较差的预后有关, 尤其是 TNBC 亚型。2017 年有文献<sup>[21]</sup>报道了 PD-L1 和 TILs 联合分析在 TNBC 中的关系, 证实在 PD-L1 阳性患者中如果同时伴有 TILs 低浸润则具有更高的复发和死亡风险。2018 年 Tomioka 等<sup>[22]</sup>的研究获得类似结果, 他们应用免疫组织化学方法检测了 22 例 TNBC 患者新辅助治疗前后肿瘤细胞 PD-L1 的表达; 空心针穿刺活检标本中, 13 例阳性率低于 10%, 9 例阳性率高于 10%; 新辅助治疗后的手术标本中, 19 例阳性率低于 10%, 3 例阳性率高于 10%, 提示新辅助治疗下调了 PD-L1 表达。该研究<sup>[22]</sup>同时检测了肿瘤微环境中 TIL 的分布, 结果提示在 TIL 小于 30% 的亚组, 新辅助治疗前 PD-L1 高表达(高于 10%)者预后不良, DFS 和 OS 较 PD-L1 低表达者明显下降。2017 年的一篇纳入 8 583 例各亚型乳腺癌患者的 meta 分析表明, PD-L1 过表达与无转移生存、DFS 并无关系, 但是与 OS 有显著关联, 提示 PD-L1 过表达可能会增加病死率<sup>[23]</sup>, 其机制可能为 PD-L1 的高表达可促进乳腺癌细胞的免疫逃逸<sup>[24]</sup>。

然而也有研究<sup>[25]</sup>发现, PD-L1 对于 TNBC 的预后是一个积极的影响因素。2016 年 Bae 等<sup>[26]</sup>的研究证实, PD-L1 的表达有利于乳腺癌患者(TNBC 109 例, 占 23.4%)的 PFS 和 OS, 但该因素不是一个独立的预后影响因素。同年又有研究<sup>[27]</sup>表明, 尽管 PD-L1 的表达与乳腺癌不良的临床及病理特征相关, 但是更有利于 OS。另一项基于 136 例 TNBC 的研究<sup>[28]</sup>也提示间质中 PD-L1 阳性表达组与阴性表达组相比, DFS 明显延长。此外, 在包

含 238 例 TNBC 的研究<sup>[12]</sup>中也发现肿瘤细胞中 PD-L1 的表达对于 DFS 是一个积极的影响因素, PD-L1 阳性组的 DFS 明显延长, 但 PD-L1 表达与 OS 无关。一项纳入 45 例乳腺癌患者(包含 TNBC 15 例)的研究<sup>[29]</sup>中, 全部乳腺癌患者中 78% 存在 TILs PD-L1 阳性, 而只有 21% 存在肿瘤细胞 PD-L1 阳性; 在 PD-L1 阳性表达的肿瘤中, 存在 TILs 浸润和存在外周血淋巴细胞活化的比例远高于 PD-L1 阴性表达组(89% vs 24%, 100% vs 41%), 说明肿瘤细胞的 PD-L1 表达可提示乳腺癌的免疫活化状态, 部分解释了其作为一个预后良好因素的机制。PD-L1 广泛表达于 TNBC 细胞膜(64%)、细胞质(80%)和间质(93%); 细胞质 PD-L1 高表达与低 TNBC 特异性死亡风险相关( $HR=0.450$ ,  $P=0.035$ ), 而间质 PD-L1 高表达与低全因死亡风险相关( $HR=0.305$ ,  $P=0.004$ ), 细胞膜 PD-L1 表达与预后不相关<sup>[30]</sup>。乳腺癌原发及转移病灶标本具有不同的免疫原性<sup>[31]</sup>。TNBC 原发病灶 PD-L1 阳性率与转移病灶比较可能存在一定差异。

综上, PD-1/PD-L1 对于 TNBC 预后的预测有着重要的作用, 但 TNBC 本身具有较大的异质性, 该预测作用在不同亚型中可能存在差异。现有的研究报道争议颇多, 且还有研究<sup>[32]</sup>依据免疫细胞活化或抑制相关的 29 个基因(如 *CD8A* 等)将 TNBC 划分为免疫原性高、中、低不同亚组以预测免疫治疗效果, 但这些研究和分型还有待进一步临床验证。

## 2 PD-1/PD-L1 在 TNBC 中的表达及其与疗效的关系

对于 TNBC 患者, 目前的主要治疗方案还是以手术和化疗为主。由于 TNBC 及其微环境中具有相对高的 PD-L1 水平, 以 PD-1/PD-L1 为靶点的临床免疫治疗已经成为 TNBC 抗肿瘤治疗的新趋势<sup>[33]</sup>。Hartkopf 等<sup>[34]</sup>在 2016 年的研究中证实, 阻断 PD-L1 的治疗对于 TNBC 亚型有利于长期疾病控制。目前, 已有多项抗 PD-1、PD-L1 及细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte associated protein 4, CTLA-4)的单抗及其联合治疗进入临床试验。现在已有 5 个 PD-1/PD-L1 通路相关的临床药物, 分别是抗 PD-1 的 Pembrolizumab、Nivolumab 和抗 PD-L1 的 Atezolizumab、Avelumab 和 Durvalumab; 涵盖了新辅助治疗、辅助治疗和解救治疗等层面, 甚至应用于一些特殊类型少见群体, 如脑转移患者群等, 从而使更多 TNBC 患者的临床免疫治疗获益成为可能。

## 2.1 单药治疗

初期的临床探索多集中于免疫单药治疗多线治疗失败以后的晚期 TNBC。Pembrolizumab 的 I b 期多中心临床试验 KEYNOTE-12 (NCT01848834)<sup>[35]</sup> 为转移性 TNBC 的治疗带来了突破; TNBC 作为研究中一个队列, 共计 111 例进行了 PD-L1 表达筛查, 58.6% 的患者为 PD-L1 阳性; 最终 32 例入组, 87.5% 曾接受过新辅助化疗或辅助治疗, 46.9% 的患者接受了至少 3 线解救化疗, 25.0% 的患者接受过至少 5 线治疗, Pembrolizumab (剂量 10 mg/kg, 每 2 周 1 次) 中位给药剂量为 5 mg/kg (1 ~ 36 剂), 中位持续时间为 59.5 d (1 ~ 530 d); 在 27 例可评估疗效的患者中, 客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 18.5% (5/27), 完全缓解率为 3.7% (1/27), 部分缓解率为 14.8% (4/27), 疾病控制率 25.9% (7/27), 疾病进展率为 74.1% (20/27), 实现缓解的中位时间为 17.9 周 (范围 7 ~ 32 周); 常见的不良反应为轻度的疲劳、恶心和关节肌肉疼痛, 32 例患者中有 5 例出现了 3 度毒性反应, 1 例死于治疗相关的弥漫性血管内凝血。KEYNOTE-012 为 PD-L1 阳性复发难治的 TNBC 免疫治疗进行了初步探索, 临床获益 25.9% (7/27)<sup>[35]</sup>, 不良反应可耐受。此后开展的 II 期临床研究 KEYNOTE-086<sup>[36]</sup> 纳入转移性 TNBC 170 例, 其中 PD-L1 阳性占 61.8%, 接受 3 线及以上治疗占 43.5%, 每 3 周静脉注射 Pembrolizumab 200 mg 连续 2 年; 结果提示: 总体和 PD-L1 阳性患者的 ORR 为 5.3%、5.7%, 疾病控制率分别为 7.6%、9.5%; PD-L1 表达与否与 Pembrolizumab 疗效无显著相关性; 无治疗相关死亡, 显示其在 TNBC 免疫治疗具有初步疗效和可控的安全性。Pembrolizumab 对比单药化疗用于二线及以上 TNBC 的 III 期随机对照临床研究 (KEYNOTE-119)<sup>[37]</sup> 结果显示, 与化疗相比, Pembrolizumab 并未显著改善患者的 OS, 但 PD-L1 CPS  $\geq$  20% 的亚群 (占 18.5%) 的 OS 明显提高, 差异具有统计学意义 ( $HR=0.58$ , 95% CI 为 0.38 ~ 0.88)。

2015 年美国癌症研究学会年会公布了 Atezolizumab 治疗 (15 或 20 mg/kg, 每 3 周 1 次, 持续 1 年) 转移性 TNBC 的多中心 I 期临床研究 (NCT01375842) 的进展: 截至 2014 年 7 月 21 日, 入组 27 例, 21 例可评估疗效, ORR 24%, 3 ~ 5 级不良反应发生率为 11%, 其中 1 例为 5 度肺动脉高压<sup>[38]</sup>。该研究<sup>[38]</sup> 中, PD-L1 阳性定义为 IC 占比  $\geq$  5%。扩大样本量的研究<sup>[39]</sup> 后续发布于 2017 年美国癌症研究学会年会, 共计入组了 115 例 TNBC, 112 例可评估疗效, 含一线治疗 19 例、二线及以上治疗 93 例; 依据实体瘤疗效评价标准, 共 11 例 (10%) 患者对治疗有应答, 而在 PD-L1 阳性亚组 (IC 评分 2/3) 中应

答率提高至 13% (9/71); 对 Atezolizumab 治疗有 / 无应答者的 OS 存在差异, 且对 Atezolizumab 治疗有应答者的中位缓解持续时间长达 21 个月; 提示 Atezolizumab 治疗对于一线及多线治疗后的部分 TNBC 均可能产生持久的治疗应答, 并且具有较好的安全性, 为免疫治疗在 TNBC 患者中的治疗应用提供了更多的证据。在 2018 年关于抗 PD-L1 单抗临床 I 期试验 (NCT01772004) 的报道<sup>[40]</sup> 中, Avelumab 在 58 例 TNBC 患者中的 ORR 仅为 5.2%, 但在 9 例 PD-L1 阳性表达的 TNBC 患者中, ORR 可高达 22.2%。

以上临床试验都提示在一定程度上抗 PD-1/PD-L1 单抗对于 TNBC 具有缓解作用。PD-L1 高表达及 TIL 阳性<sup>[41]</sup> 可能是免疫检查点抑制剂治疗有效的辅助筛选指标。但抗 PD-L1 抗体在治疗癌症的过程中由于激活免疫系统所导致的自身免疫疾病<sup>[42-43]</sup> 及其他不良反应需引起重视。

## 2.2 联合治疗

在实验室研究和临床应用中, 单一免疫检查点抑制剂的 ORR 并不令人满意。故先采用放射治疗 (放疗) 或化疗诱导治疗, 或同步采用放疗、化疗和靶向治疗等, 促进肿瘤细胞坏死后新抗原释放, 以期改善患者的免疫治疗反应率。

TONIC 研究<sup>[44]</sup> 先采用放疗或多柔比星、环磷酰胺、顺铂化疗诱导治疗, 然后给予抗 PD-1 药物 Nivolumab 治疗 (3 mg/kg, 每 2 周 1 次), 与未处理直接免疫治疗组相比, 多柔比星诱导组的 ORR 最佳 (达 35%), 其次为顺铂组 (达 23%); 肿瘤组织中的 CD8 阳性的 T 淋巴细胞比例越高, 免疫治疗的缓解率越高。Atezolizumab 联合白蛋白紫杉醇治疗 33 例 TNBC 的 I b 期临床研究 (NCT01633970) 报道联合治疗总 ORR 42%, 一线治疗、二线治疗的 ORR 分别为 54%、30%<sup>[45]</sup>, 提示免疫治疗早期应用可得到更大获益。一项来自 41 个国家的 III 期临床试验 (IMpassion130)<sup>[46]</sup> 中, 902 名未接受过治疗的转移性 TNBC 患者被 1:1 随机分组, 接受 Atezolizumab 或安慰剂联用纳米白蛋白结合型紫杉醇治疗, 结果显示: Atezolizumab 联合治疗组 (试验组) 的中位无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 为 7.2 个月, 安慰剂联合治疗组 (对照组) 为 5.5 个月, Atezolizumab 联合治疗组的疾病进展或死亡风险降低 20%; 试验组和对照组的中位 OS 分别为 21.3 个月和 17.6 个月, 试验组的死亡风险降低 16%。在共计 369 名 PD-L1 阳性 (PD-L1 IC 阳性率  $\geq$  1%) 的患者中, 试验组和对照组的中位 PFS 分别为 7.5 个月和 5.0 个月, 试验组的疾病进展或死亡风险降

低 38%；2 组中位 OS 分别为 25.0 个月和 15.5 个月，试验组的死亡风险降低 38%。此外，试验中没有发现新的不良反应。与标准治疗单独化疗相比，该研究<sup>[46]</sup>首次证明了免疫疗法和化疗联合能够显著延长生存期。在新辅助治疗的 I-SPY 2 临床试验中，Pembrolizumab 联合标准化疗显著提高了 TNBC 患者的肿瘤反应率，与接受标准治疗的患者对比，Pembrolizumab 联合治疗组的病理完全缓解 (pathologic complete response, pCR) 由 20% 提高到 60%<sup>[47]</sup>。另一项多中心前瞻随机双盲安慰剂对照 II 期研究 (NCT02685059) 中，174 例早期 TNBC 患者 (其中 117 例参与窗口期) 被 1:1 随机分组，给予纳米白蛋白结合型紫杉醇 + 表柔比星 + 环磷酰胺标准术前新辅助化疗，每 4 周给予 Durvalumab 或安慰剂，结果显示：Durvalumab 组 pCR 为 53.4%，安慰剂组为 44.2% ( $OR=1.45$ ,  $P=0.287$ )；对于参与窗口期患者，Durvalumab 组与安慰剂组 pCR 分别为 61.0% 与 41.4% ( $OR=2.22$ ,  $P=0.048$ )；结果表明，蒽环类联合紫杉类新辅助化疗 + Durvalumab 可以提高患者的 pCR，尤其是化疗开始前单用 Durvalumab 治疗的患者<sup>[48]</sup>。此外，在一项 III 期随机双盲试验 (KEYNOTE-522, NCT03036488)<sup>[49]</sup>中，新辅助 Pembrolizumab 联合化疗组 (KEYTRUDA 方案,  $n=401$ ) 与新辅助化疗组 (化疗 - 安慰剂方案,  $n=201$ ) 比较，pCR 显著增加 (51.2% vs 64.8%,  $P=0.001$ )；在无事件生存率 (event free survival, EFS) 方面，中位随访时间 15.5 个月时，与化疗 - 安慰剂方案相比，KEYTRUDA 方案将新辅助期进展和辅助期复发的风险降低了 37% ( $HR=0.63$ )。旨在探索 Pembrolizumab 与化疗药物在新辅助治疗中的疗效和安全性的研究 (Keynote 173 与 Keynote 522) 仍在进行中 (NCT02622074)。

目前，免疫治疗联合放疗 (NCT02730130、NCT02303990)、联合化疗 (NCT02499367)、联合靶向 HER-2 治疗 (NCT03168880)、联合其他免疫治疗 (NCT01928394、NCT02475213)、联合 MEK1/2 抑制剂治疗 (TBCRC047) 及联合聚腺苷酸二磷酸核糖基聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 抑制剂靶向治疗 (DORA、MEDIOLA、TOPACIO) 的临

床试验正在进行中；免疫治疗联合放疗 (NCT02303366)、联合靶向血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 治疗 (NCT00733408)、联合其他免疫治疗 (NCT02381314) 的临床试验已结束，结果待后续公布。靶向调节 T 细胞的新型免疫治疗药物的临床研究也正在进行中，如：抗 PD-L1<sup>+</sup> 激动剂 4-1BB (CD137) 或激动剂 OX40 治疗 TNBC 的 I b/ II 期临床研究 (NCT02554812)、CA-170 [抗 PD-L1/PD-L2、抗 T 细胞活化的 V 结构域免疫球蛋白抑制剂 (V-domain Ig suppressor of T cell activation, VISTA)] 治疗 TNBC 的 I 期临床研究 (NCT02812875) 以及抗 -LAG-3+ 紫杉醇用于转移性乳腺癌的 II b 期临床研究 (NCT02614833)。

### 3 总结

综上所述，PD-1/PD-L1 作为肿瘤研究领域的一个热点，因为其在肿瘤细胞表面的高度表达和对 T 细胞的调控，使得其成为一种治疗癌症的新的突破点。其既可以作为药物靶点，也可以作为一项可能的预后指标应用于 TNBC。虽然目前对于 PD-1/PD-L1 在 TNBC 等癌症中的研究和临床应用越来越多，但是不可否认其中存在一些待解决的问题。首先，免疫相关的不良反应可累计多个系统，主要为皮肤、消化道、肝脏、内分泌以及呼吸系统，其中以皮肤出现不良反应最为常见。在临床应用时，要严格控制剂量并及时监测患者的治疗情况，如有必要给予糖皮质激素等免疫抑制剂来防止严重并发症的发生。其次，不同肿瘤患者对于抗 PD-L1 单抗治疗的反应不同，预后效果和 PD-L1 在肿瘤细胞中的表达没有绝对关系，尚没有一个有效的指标去监测患者治疗反应，今后的临床研究将更为关注疗效预测标志物的探索。最后，抗 PD-L1 抗体治疗 TNBC 还处在一个起步阶段，多为 I / II 期探索性研究，主要集中于复发转移晚期患者，最有效的剂量和是否需要联合其他化疗药物，对于新辅助及辅助阶段应用的可行性等都需要更多的研究和临床实验才能证实。

## 参·考·文·献

- [1] Kaplan HG, Malmgren JA. Impact of triple negative phenotype on breast cancer prognosis[J]. *Breast J*, 2008, 14(5): 456-463.
- [2] Stanton SE, Adams S, Disis ML. Variation in the incidence and magnitude of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer subtypes: a systematic review[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(10): 1354-1360.
- [3] Safonov A, Jiang T, Bianchini G, et al. Immune gene expression is associated with genomic aberrations in breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(12): 3317-3324.
- [4] Vonderheide RH, Domchek SM, Clark AS. Immunotherapy for breast cancer: what are we missing?[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(11): 2640-2646.
- [5] Rozali EN, Hato SV, Robinson BW, et al. Programmed death ligand 2 in cancer-induced immune suppression[J]. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012: 656340.
- [6] Butte MJ, Pena-Cruz V, Kim MJ, et al. Interaction of human PD-L1 and B7-1[J]. *Mol Immunol*, 2008, 45(13): 3567-3572.
- [7] Blank C, Gajewski TF, Mackensen A. Interaction of PD-L1 on tumor cells with PD-1 on tumor-specific T cells as a mechanism of immune evasion: implications for tumor immunotherapy[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2005, 54(4): 307-314.
- [8] Mimura K, Shiraishi K, Kobayashi M, et al. The mechanism of HLA class I and PD-L1 expression of cancer cells in tumor microenvironment[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2016, 43(9): 1027-1029.
- [9] Liu XL, Gao JX, Wen J, et al. B7DC/PDL2 promotes tumor immunity by a PD-1-independent mechanism[J]. *J Exp Med*, 2003, 197(12): 1721-1730.
- [10] Huang WF, Ran R, Shao B, et al. Prognostic and clinicopathological value of PD-L1 expression in primary breast cancer: a meta-analysis[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 178(1): 17-33.
- [11] Sun WY, Lee YK, Koo JS. Expression of PD-L1 in triple-negative breast cancer based on different immunohistochemical antibodies[J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 173.
- [12] Botti G, Collina F, Scognamiglio G, et al. Programmed death ligand 1 (PD-L1) tumor expression is associated with a better prognosis and diabetic disease in triple negative breast cancer patients[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2): E459.
- [13] Gatalica Z, Snyder C, Maney T, et al. Programmed cell death 1 (PD-1) and its ligand (PD-L1) in common cancers and their correlation with molecular cancer type[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014, 23(12): 2965-2970.
- [14] Dill EA, Gru AA, Atkins KA, et al. PD-L1 expression and intratumoral heterogeneity across breast cancer subtypes and stages: an assessment of 245 primary and 40 metastatic tumors[J]. *Am J Surg Pathol*, 2017, 41(3): 334-342.
- [15] Mittendorf EA, Phillips AV, Meric-Bernstam F, et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(4): 361-370.
- [16] Rugo HS, Loi S, Adams S, et al. Performance of PD-L1 immunohistochemistry (IHC) assays in unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): post-hoc analysis of IMpassion130[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(Suppl 5): V858-V859.
- [17] Muenst S, Schaeferli AR, Gao F, et al. Expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) is associated with poor prognosis in human breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 146(1): 15-24.
- [18] Monneur A, Gonçalves A, Bertucci F. PD-L1 expression and PD-1/PD-L1 inhibitors in breast cancer[J]. *Bull Cancer*, 2018, 105(3): 263-274.
- [19] Qin T, Zeng YD, Qin G, et al. High PD-L1 expression was associated with poor prognosis in 870 Chinese patients with breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(32): 33972-33981.
- [20] Chen S, Wang RX, Liu Y, et al. PD-L1 expression of the residual tumor serves as a prognostic marker in local advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy[J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(6): 1384-1395.
- [21] Mori H, Kubo M, Yamaguchi R, et al. The combination of PD-L1 expression and decreased tumor-infiltrating lymphocytes is associated with a poor prognosis in triple-negative breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(9): 15584-15592.
- [22] Tomioka N, Azuma M, Ikarashi M, et al. The therapeutic candidate for immune checkpoint inhibitors elucidated by the status of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) and programmed death ligand 1 (PD-L1) expression in triple negative breast cancer (TNBC)[J]. *Breast Cancer*, 2018, 25(1): 34-42.
- [23] Wang CJ, Zhu HJ, Zhou YD, et al. Prognostic value of PD-L1 in breast cancer: a meta-analysis[J]. *Breast J*, 2017, 23(4): 436-443.
- [24] Li ZH, Dong PZ, Ren MJ, et al. PD-L1 expression is associated with tumor FOXP3<sup>+</sup> regulatory T-cell infiltration of breast cancer and poor prognosis of patient[J]. *J Cancer*, 2016, 7(7): 784-793.
- [25] AiErken N, Shi HJ, Zhou Y, et al. High PD-L1 expression is closely associated with tumor-infiltrating lymphocytes and leads to good clinical outcomes in Chinese triple negative breast cancer patients[J]. *Int J Biol Sci*, 2017, 13(9): 1172-1179.
- [26] Bae SB, Cho HD, Oh MH, et al. Expression of programmed death receptor ligand 1 with high tumor-infiltrating lymphocytes is associated with better prognosis in breast cancer[J]. *J Breast Cancer*, 2016, 19(3): 242-251.
- [27] Baptista MZ, Sarian LO, Derchain SFM, et al. Prognostic significance of PD-L1 and PD-L2 in breast cancer[J]. *Hum Pathol*, 2016, 47(1): 78-84.
- [28] Li XX, Wetherill CS, Krishnamurti U, et al. Stromal PD-L1 expression is associated with better disease-free survival in triple-negative breast cancer[J]. *Am J Clin Pathol*, 2016, 146(4): 496-502.
- [29] Cimino-Mathews A, Thompson E, Taube JM, et al. PD-L1 (B7-H1) expression and the immune tumor microenvironment in primary and metastatic breast carcinomas[J]. *Hum Pathol*, 2016, 47(1): 52-63.
- [30] Beckers RK, Selinger CI, Vilain R, et al. Programmed death ligand 1 expression in triple-negative breast cancer is associated with tumour-infiltrating lymphocytes and improved outcome[J]. *Histopathology*, 2016, 69(1): 25-34.
- [31] Szekeley B, Bossuyt V, Li X, et al. Immunological differences between primary and metastatic breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(11): 2232-2239.
- [32] He Y, Jiang ZH, Chen C, et al. Classification of triple-negative breast cancers based on immunogenomic profiling[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 327.
- [33] Székely B, Silber AL, Pusztai L. New therapeutic strategies for triple-negative breast cancer[J]. *Oncology (Williston Park)*, 2017, 31(2): 130-137.
- [34] Hartkopf AD, Taran FA, Wallwiener M, et al. PD-1 and PD-L1 immune checkpoint blockade to treat breast cancer[J]. *Breast Care (Basel)*, 2016, 11(6): 385-390.
- [35] Nanda Chow LQ, Dees EC, et al. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: phase I b KEYNOTE-012 study[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(21): 2460-2467.
- [36] Adams S, Schmid P, Rugo HS, 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.
- [37] Cortés J, Lipatov O, Im SA, et al. LBA21KEYNOTE-119: Phase III study of pembrolizumab (pembro) versus single-agent chemotherapy (chemo) for metastatic triple negative breast cancer (mTNBC)[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(Supplement 5): V859-V860.
- [38] Emens LA, Braith FS, Cassier P, et al. Abstract PD1-6: Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A leads to clinical activity in patients with metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(9 Supplement). DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS14-PD1-6.
- [39] Schmid P, Cruz C, Braith FS, et al. Abstract 2986: Atezolizumab in metastatic TNBC (mTNBC): long-term clinical outcomes and biomarker analyses[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(13 Supplement). DOI: 10.1158/1538-7445.AM2017-2986.
- [40] 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 I b JAVELIN solid tumor study[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 167(3): 671-686.
- [41] Dong BH, Ding YY, Huang QW, et al. Different triple-negative breast cancer tumor cell lysates (TCLs) induce discrepant anti-tumor immunity by PD1/PDL-1 interaction[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 500-515.
- [42] Mellati M, Eaton KD, Brooks-Worrell BM, et al. Anti-PD-1 and anti-PDL-1 monoclonal antibodies causing type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(9): E137-E138.
- [43] Hickmott L, de La Peña H, Turner H, et al. Anti-PD-L1 atezolizumab-induced autoimmune diabetes: a case report and review of the literature[J]. *Target Oncol*, 2017, 12(2): 235-241.
- [44] 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.
- [45] Adams S, Diamond JR, Hamilton E, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel in the treatment of metastatic triple-negative breast cancer with 2-year survival follow-up: a phase I b clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(3): 334-342.
- [46] 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.
- [47] Carey LA, Winer EP. I-SPY 2: toward more rapid progress in breast cancer treatment[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(1): 83-84.
- [48] 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.
- [49] Merck Sharp & Dohme Corp. Merck's KEYTRUDA® (pembrolizumab) plus chemotherapy showed statistically significant increase in pathological complete response versus chemotherapy as neoadjuvant therapy in early-stage triple-negative breast cancer (TNBC)[EB/OL]. (2019-09-29) [2019-12-01]. <https://www.mrknewsroom.com/news-release/oncology/mercks-keytruda-pembrolizumab-plus-chemotherapy-showed-statistically-significa>.



具免疫原性的乳腺癌亚型。程序性死亡-1 (programmed death-1, PD-1) 受体是免疫球蛋白超家族 I 型跨膜糖蛋白, 由于其与细胞凋亡程序相关而被命名, 多表达于激活的 T 细胞、B 细胞及自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK 细胞)。PD-1 及其配体程序性死亡配体-1 (programmed death-ligand 1, PD-L1)、PD-L2 通过负性信号调节 T 细胞的活化、免疫耐受以及免疫介导的组织损伤<sup>[5]</sup>。PD-L1 是 B7 家族的一员, 为跨膜蛋白, 广泛表达于免疫细胞、上皮细胞及血管内皮细胞<sup>[6]</sup>。许多肿瘤细胞表面也表达 PD-L1 或在  $\gamma$  干扰素 (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 诱导后高度表达 PD-L1; 当其与受体 PD-1 结合时, 导致肿瘤抗原特异性 T 细胞凋亡, 使肿瘤细胞逃避免疫监控<sup>[7]</sup>。通过抗 PD-1/PD-L1 单克隆抗体 (单抗) 阻断 PD-1/PD-L1 途径可以达到抗肿瘤的效果, 为进行抗肿瘤免疫治疗提供了可能<sup>[8]</sup>。目前 PD-1/PD-L1 相关的研究已经成为肿瘤治疗研究的热点, 在 TNBC 治疗领域也初露锋芒并广泛开展。PD-L2 多表达于巨噬细胞和树突状细胞, 也表达于肿瘤细胞。相对而言, PD-L2 的功能研究尚不成熟。有研究<sup>[9]</sup>提示 PD-L2 在抗肿瘤免疫的诱导及效应阶段均可以促进 CD8 阳性 T 细胞发挥作用。本文着重概述目前 PD-1/PD-L1 在 TNBC 预后预测和治疗中应用的研究进展, 以期为基础和临床研究提供理论基础。

## 1 PD-1/PD-L1 在 TNBC 中的表达及其与预后的关系

肿瘤组织 PD-L1 阳性的恶性肿瘤患者预后较差。一项关于乳腺癌的 meta 分析<sup>[10]</sup>提示肿瘤细胞 PD-L1 阳性与不良临床病理危险因素 (如分级为 3、高增殖指数、激素受体阴性和 TNBC) 有关, 且与无病生存期 (disease free survival, DFS) 和总生存期 (overall survival, OS) 短密切相关; TIL 的浸润程度与早期 TNBC 的 DFS 和 OS 相关, 同时 TIL PD-L1 阳性亚组具有更长的 DFS 和 OS; 提示 PD-L1 具有一定的预后预测价值, 且不同组织细胞 PD-L1 的预测意义可能存在差异。现有文献中关于在乳腺癌中如何用免疫组织化学方法检测 PD-1 及 PD-L1 表达的表述各异, 其对预后预测结果往往也不一致, 推测可能由于不同研究应用免疫组织化学检测的抗体种类不同<sup>[11]</sup>, PD-L1 阳性阈值、靶细胞类型 (肿瘤细胞、肿瘤间质细胞)、阳性表达细胞组分 (细胞膜、细胞质) 不同, 及乳腺癌本身高度的异质性所致<sup>[12]</sup>。

### 1.1 PD-1/PD-L1 在 TNBC 中的表达

2014 年, Gatalica 等<sup>[13]</sup>的研究纳入了 116 例乳腺癌患

者 (含 53 例 TNBC), 应用 B7 同源物 1 (B7 homologue 1, B7-H1, 又称 PD-L1) 抗体, 以 1% 中等或强的细胞膜或细胞质染色作为阳性, 结果提示 TNBC 中 TIL 的 PD-1 及肿瘤细胞 PD-L1 的表达均明显高于 HER-2 阳性 ( $n=5$ )、管腔 B ( $n=25$ ) 和管腔 A ( $n=33$ ) 亚型; 相较其他 3 种乳腺癌亚型, TIL 的 PD-1 及肿瘤细胞 PD-L1 共表达的比例亦以 TNBC 为最高, 差异均有统计学意义。2017 年, Dill 等<sup>[14]</sup>采用组织芯片技术, 以 PD-L1 细胞膜着色  $\geq 1\%$  定义为阳性, 检测了 245 例原发性乳腺癌 (其中 32% 为 TNBC) 和 40 例转移性乳腺癌 (淋巴结转移及远处转移各 20 例), 结果显示 PD-L1 的表达在不同乳腺癌亚型及肿瘤内存在异质性, 主要存在于组织学级别高、激素受体阴性的乳腺癌中。而 Mittendorf 等<sup>[15]</sup>以组织芯片的方法, 选用 PD-L1 的 5H1 抗体检测了 105 例 TNBC 中 PD-L1 的表达, 以阳性细胞  $>5\%$  作为界值, 发现 PD-L1 阳性率为 19% (20/105)。Dill 等<sup>[14]</sup>的研究发现 PD-L1 弥漫性着色 ( $>50\%$ ) 非常罕见, 在全部乳腺癌中仅占 2%, 在 TNBC 中仅占 5%; 由此可见, PD-L1 在肿瘤内的表达存在明显的异质性, 粗针穿刺活检的 PD-L1 状态评价可能存在误判, 提倡应用手术组织标本进行 PD-L1 检测。

实际上对于 TNBC PD-L1 检测的争议终于在 IMpassion130 研究<sup>[16]</sup>结果报道后尘埃落定。该研究对 614 例 TNBC 同时对 PD-L1 的 SP142、22C3 和 SP263 抗体进行检测; 对于 SP142 和 SP263 抗体, 将 PD-L1 阳性定义为任何强度 PD-L1 染色的肿瘤浸润免疫细胞 (immune cell, IC) 占肿瘤区域 (肿瘤细胞、肿瘤内和肿瘤周围基质) 面积的比例  $\geq 1\%$ ; 对于 22C3 抗体, 采用联合阳性评分 (combined positive score, CPS) 对 PD-L1 的表达进行判断, 即 PD-L1 染色的细胞 (肿瘤细胞、淋巴细胞和巨噬细胞) 数目相对于肿瘤细胞总数的百分比, 将 CPS  $\geq 1$  定义为 22C3<sup>+</sup>。结果显示: 3 种抗体检测的 PD-L1 阳性率分别为 46% (SP142)、81% (22C3) 和 75% (SP263)。一致性分析发现: SP142<sup>+</sup>/22C3<sup>-</sup> 为 1%, SP142<sup>+</sup>/22C3<sup>+</sup> 为 45%, SP142<sup>-</sup>/22C3<sup>+</sup> 为 36%, SP142<sup>-</sup>/22C3<sup>-</sup> 为 18%; 而 SP142<sup>+</sup>/SP263<sup>-</sup> 为 1%, SP142<sup>+</sup>/SP263<sup>+</sup> 为 45%, SP142<sup>-</sup>/SP263<sup>+</sup> 为 30%, SP142<sup>-</sup>/SP263<sup>-</sup> 为 24%; 提示 22C3 和 SP263 检测方法筛选出了较大的可能免疫治疗获益人群, 而 SP142 检测方法阳性患者仅为上述 2 种检测方法阳性患者的一部分。探索性分析发现, SP142 IC 阳性亚组与临床疗效相关, 因此, SP142 IC 检测方法已经被批准作为诊断性检测, 以甄别最有可能从阿替珠单抗和纳米白蛋白结合型紫杉醇联合治疗中获益的 TNBC 患者 (22C3<sup>+</sup>/SP142<sup>+</sup> 和 SP263<sup>+</sup>/SP142<sup>+</sup> 人群)<sup>[16]</sup>。

## 1.2 PD-1/PD-L1 与 TNBC 的预后

关于 PD-1 及 PD-L1 与临床病理特征关系的研究, Muenst 等<sup>[17]</sup>的研究发现 650 例乳腺癌 (TNBC 127 例) 中 PD-L1 阳性表达率为 23.4%, 其表达与年龄, 肿瘤大小、分期、分级, 淋巴结转移状态, 雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 缺失和增殖细胞核抗原 Ki-67 高表达相关。另有研究<sup>[18]</sup>亦支持 PD-L1 表达与高 TIL 水平及其他预后不良因素, 如年轻、高组织学分级、ER 阴性、孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 阴性、HER-2 过表达、高增殖指数及侵袭性亚型 (三阴性、基底细胞样) 等相关。

关于 PD-1 及 PD-L1 与预后关系报道不一。Monneur 等<sup>[18]</sup>报道 PD-L1 表达是一个独立的影响患者 OS 的不良因素, 亚组分析提示在以 TNBC 为主的基底细胞型中这种影响更为显著。一组来自 870 名中国乳腺癌患者 (包含 222 例 TNBC) 的研究<sup>[19]</sup>数据亦支持 PD-L1 的高表达会对乳腺癌的预后产生不良的影响。另有研究<sup>[20]</sup>表明, 新辅助化学治疗 (化疗) 后未达到病理学完全缓解的残留肿瘤组织中 PD-L1 的表达与局部晚期乳腺癌较差的预后有关, 尤其是 TNBC 亚型。2017 年有文献<sup>[21]</sup>报道了 PD-L1 和 TILs 联合分析在 TNBC 中的关系, 证实在 PD-L1 阳性患者中如果同时伴有 TILs 低浸润则具有更高的复发和死亡风险。2018 年 Tomioka 等<sup>[22]</sup>的研究获得类似结果, 他们应用免疫组织化学方法检测了 22 例 TNBC 患者新辅助治疗前后肿瘤细胞 PD-L1 的表达; 空心针穿刺活检的标本中, 13 例阳性率低于 10%, 9 例阳性率高于 10%; 新辅助治疗后的手术标本中, 19 例阳性率低于 10%, 3 例阳性率高于 10%, 提示新辅助治疗下调了 PD-L1 表达。该研究<sup>[22]</sup>同时检测了肿瘤微环境中 TIL 的分布, 结果提示在 TIL 小于 30% 的亚组, 新辅助治疗前 PD-L1 高表达 (高于 10%) 者预后不良, DFS 和 OS 较 PD-L1 低表达者明显下降。2017 年的一篇纳入 8 583 例各亚型乳腺癌患者的 meta 分析表明, PD-L1 过表达与无转移生存、DFS 并无关系, 但是与 OS 有显著关联, 提示 PD-L1 过表达可能会增加病死率<sup>[23]</sup>, 其机制可能为 PD-L1 的高表达可促进乳腺癌细胞的免疫逃逸<sup>[24]</sup>。

然而也有研究<sup>[25]</sup>发现, PD-L1 对于 TNBC 的预后是一个积极的影响因素。2016 年 Bac 等<sup>[26]</sup>的研究证实, PD-L1 的表达有利于乳腺癌患者 (TNBC 109 例, 占 23.4%) 的 PFS 和 OS, 但该因素不是一个独立的预后影响因素。同年又有研究<sup>[27]</sup>表明, 尽管 PD-L1 的表达与乳腺癌不良的临床及病理特征相关, 但是更有利于 OS。另一项基于 136 例 TNBC 的研究<sup>[28]</sup>也提示间质中 PD-L1 阳性表达组与阴性表达组相比, DFS 明显延长。此外, 在包

含 238 例 TNBC 的研究<sup>[12]</sup>中也发现肿瘤细胞中 PD-L1 的表达对于 DFS 是一个积极的影响因素, PD-L1 阳性组的 DFS 明显延长, 但 PD-L1 表达与 OS 无关。一项纳入 45 例乳腺癌患者 (包含 TNBC 15 例) 的研究<sup>[29]</sup>中, 全部乳腺癌患者中 78% 存在 TILs PD-L1 阳性, 而只有 21% 存在肿瘤细胞 PD-L1 阳性; 在 PD-L1 阳性表达的肿瘤中, 存在 TILs 浸润和存在外周血淋巴细胞活化的比例远高于 PD-L1 阴性表达组 (89% vs 24%, 100% vs 41%), 说明肿瘤细胞的 PD-L1 表达可提示乳腺癌的免疫活化状态, 部分解释了其作为一个预后良好因素的机制。PD-L1 广泛表达于 TNBC 细胞膜 (64%)、细胞质 (80%) 和间质 (93%); 细胞质 PD-L1 高表达与低 TNBC 特异性死亡风险相关 ( $HR=0.450$ ,  $P=0.035$ ), 而间质 PD-L1 高表达与低全因死亡风险相关 ( $HR=0.305$ ,  $P=0.004$ ), 细胞膜 PD-L1 表达与预后不相关<sup>[30]</sup>。乳腺癌原发及转移病灶标本具有不同的免疫原性<sup>[31]</sup>。TNBC 原发病灶 PD-L1 阳性率与转移病灶比较可能存在一定差异。

综上, PD-1/PD-L1 对于 TNBC 预后的预测有着重要的作用, 但 TNBC 本身具有较大的异质性, 该预测作用在不同亚型中可能存在差异。现有的研究报道争议颇多, 且还有研究<sup>[32]</sup>依据免疫细胞活化或抑制相关的 29 个基因 (如 *CD8A* 等) 将 TNBC 划分为免疫原性高、中、低不同亚组以预测免疫治疗效果, 但这些研究和分型还有待进一步临床验证。

## 2 PD-1/PD-L1 在 TNBC 中的表达及其与疗效的关系

对于 TNBC 患者, 目前的主要治疗方案还是以手术和化疗为主。由于 TNBC 及其微环境中具有相对高的 PD-L1 水平, 以 PD-1/PD-L1 为靶点的临床免疫治疗已经成为 TNBC 抗肿瘤治疗的新趋势<sup>[33]</sup>。Hartkopf 等<sup>[34]</sup>在 2016 年的研究中证实, 阻断 PD-L1 的治疗对于 TNBC 亚型有利于长期疾病控制。目前, 已有多项抗 PD-1、PD-L1 及细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原-4 (cytotoxic T lymphocyte associated protein 4, CTLA-4) 的单抗及其联合治疗进入临床试验。现在已有 5 个 PD-1/PD-L1 通路相关的临床药物, 分别是抗 PD-1 的 Pembrolizumab、Nivolumab 和抗 PD-L1 的 Atezolizumab、Avelumab 和 Durvalumab; 涵盖了新辅助治疗、辅助治疗和解救治疗等层面, 甚至应用于一些特殊类型少见群体, 如脑转移患者群等, 从而使更多 TNBC 患者的临床免疫治疗获益成为可能。

## 2.1 单药治疗

初期的临床探索多集中于免疫单药治疗多线治疗失败以后的晚期 TNBC。Pembrolizumab 的 I b 期多中心临床试验 KEYNOTE-12 (NCT01848834)<sup>[35]</sup> 为转移性 TNBC 的治疗带来了突破; TNBC 作为研究中一个队列, 共计 111 例进行了 PD-L1 表达筛查, 58.6% 的患者为 PD-L1 阳性; 最终 32 例入组, 87.5% 曾接受过新辅助化疗或辅助治疗, 46.9% 的患者接受了至少 3 线解救化疗, 25.0% 的患者接受过至少 5 线治疗, Pembrolizumab (剂量 10 mg/kg, 每 2 周 1 次) 中位给药剂量为 5 mg/kg (1 ~ 36 剂), 中位持续时间为 59.5 d (1 ~ 530 d); 在 27 例可评估疗效的患者中, 客观缓解率 (objective response rate, ORR) 为 18.5% (5/27), 完全缓解率为 3.7% (1/27), 部分缓解率为 14.8% (4/27), 疾病控制率 25.9% (7/27), 疾病进展率为 74.1% (20/27), 实现缓解的中位时间为 17.9 周 (范围 7 ~ 32 周); 常见的不良反应为轻度的疲劳、恶心和关节肌肉疼痛, 32 例患者中有 5 例出现了 3 度毒性反应, 1 例死于治疗相关的弥漫性血管内凝血。KEYNOTE-012 为 PD-L1 阳性复发难治的 TNBC 免疫治疗进行了初步探索, 临床获益 25.9% (7/27)<sup>[35]</sup>, 不良反应可耐受。此后开展的 II 期临床研究 KEYNOTE-086<sup>[36]</sup> 纳入转移性 TNBC 170 例, 其中 PD-L1 阳性占 61.8%, 接受 3 线及以上治疗占 43.5%, 每 3 周静脉注射 Pembrolizumab 200 mg 连续 2 年; 结果提示: 总体和 PD-L1 阳性患者的 ORR 为 5.3%、5.7%, 疾病控制率分别为 7.6%、9.5%; PD-L1 表达与否与 Pembrolizumab 疗效无显著相关性; 无治疗相关死亡, 显示其在 TNBC 免疫治疗具有初步疗效和可控的安全性。Pembrolizumab 对比单药化疗用于二线及以上 TNBC 的 III 期随机对照临床研究 (KEYNOTE-119)<sup>[37]</sup> 结果显示, 与化疗相比, Pembrolizumab 并未显著改善患者的 OS, 但 PD-L1 CPS  $\geq$  20% 的亚群 (占 18.5%) 的 OS 明显提高, 差异具有统计学意义 ( $HR=0.58$ , 95% CI 为 0.38 ~ 0.88)。

2015 年美国癌症研究学会年会公布了 Atezolizumab 治疗 (15 或 20 mg/kg, 每 3 周 1 次, 持续 1 年) 转移性 TNBC 的多中心 I 期临床研究 (NCT01375842) 的进展: 截至 2014 年 7 月 21 日, 入组 27 例, 21 例可评估疗效, ORR 24%, 3 ~ 5 级不良反应发生率为 11%, 其中 1 例为 5 度肺动脉高压<sup>[38]</sup>。该研究<sup>[38]</sup> 中, PD-L1 阳性定义为 IC 占比  $\geq$  5%。扩大样本量的研究<sup>[39]</sup> 后续发布于 2017 年美国癌症研究学会年会, 共计入组了 115 例 TNBC, 112 例可评估疗效, 含一线治疗 19 例、二线及以上治疗 93 例; 依据实体肿瘤疗效评价标准, 共 11 例 (10%) 患者对治疗有应答, 而在 PD-L1 阳性亚组 (IC 评分 2/3) 中应

答率提高至 13% (9/71); 对 Atezolizumab 治疗有 / 无应答者的 OS 存在差异, 且对 Atezolizumab 治疗有应答者的中位缓解持续时间长达 21 个月; 提示 Atezolizumab 治疗对于一线及多线治疗后的部分 TNBC 均可能产生持久的治疗应答, 并且具有较好的安全性, 为免疫治疗在 TNBC 患者中的治疗应用提供了更多的证据。在 2018 年关于抗 PD-L1 单抗临床 I 期试验 (NCT01772004) 的报道<sup>[40]</sup> 中, Avelumab 在 58 例 TNBC 患者中的 ORR 仅为 5.2%, 但在 9 例 PD-L1 阳性表达的 TNBC 患者中, ORR 可高达 22.2%。

以上临床试验都提示在一定程度上抗 PD-1/PD-L1 单抗对于 TNBC 具有缓解作用。PD-L1 高表达及 TIL 阳性<sup>[41]</sup> 可能是免疫检查点抑制剂治疗有效的辅助筛选指标。但抗 PD-L1 抗体在治疗癌症的过程中由于激活免疫系统所导致的自身免疫疾病<sup>[42-43]</sup> 及其他不良反应需引起重视。

## 2.2 联合治疗

在实验室研究和临床应用中, 单一免疫检查点抑制剂的 ORR 并不令人满意。故先采用放疗治疗 (放疗) 或化疗诱导治疗, 或同步采用放疗、化疗和靶向治疗等, 促进肿瘤细胞坏死后新抗原释放, 以期改善患者的免疫治疗反应率。

TONIC 研究<sup>[44]</sup> 先采用放疗或多柔比星、环磷酰胺、顺铂化疗诱导治疗, 然后给予抗 PD-1 药物 Nivolumab 治疗 (3 mg/kg, 每 2 周 1 次), 与未处理直接免疫治疗组相比, 多柔比星诱导组的 ORR 最佳 (达 35%), 其次为顺铂组 (达 23%); 肿瘤组织中的 CD8 阳性的 T 淋巴细胞比例越高, 免疫治疗的缓解率越高。Atezolizumab 联合白蛋白紫杉醇治疗 33 例 TNBC 的 I b 期临床研究 (NCT01633970) 报道联合治疗总 ORR 42%, 一线治疗、二线治疗的 ORR 分别为 54%、30%<sup>[45]</sup>, 提示免疫治疗早期应用可得到更大获益。一项来自 41 个国家的 III 期临床试验 (IMpassion130)<sup>[46]</sup> 中, 902 名未接受过治疗的转移性 TNBC 患者被 1:1 随机分组, 接受 Atezolizumab 或安慰剂联用纳米白蛋白结合型紫杉醇治疗, 结果显示: Atezolizumab 联合治疗组 (试验组) 的中位无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 为 7.2 个月, 安慰剂联合治疗组 (对照组) 为 5.5 个月, Atezolizumab 联合治疗组的疾病进展或死亡风险降低 20%; 试验组和对照组的中位 OS 分别为 21.3 个月和 17.6 个月, 试验组的死亡风险降低 16%。在共计 369 名 PD-L1 阳性 (PD-L1 IC 阳性率  $\geq$  1%) 的患者中, 试验组和对照组的中位 PFS 分别为 7.5 个月和 5.0 个月, 试验组的疾病进展或死亡风险降

低 38%；2 组中位 OS 分别为 25.0 个月和 15.5 个月，试验组的死亡风险降低 38%。此外，试验中没有发现新的不良反应。与标准治疗单独化疗相比，该研究<sup>[46]</sup>首次证明了免疫疗法和化疗联合能够显著延长生存期。在新辅助治疗的 I-SPY 2 临床试验中，Pembrolizumab 联合标准化疗显著提高了 TNBC 患者的肿瘤反应率，与接受标准治疗的患者对比，Pembrolizumab 联合治疗组的病理完全缓解 (pathologic complete response, pCR) 由 20% 提高到 60%<sup>[47]</sup>。另一项多中心前瞻随机双盲安慰剂对照 II 期研究 (NCT02685059) 中，174 例早期 TNBC 患者 (其中 117 例参与窗口期) 被 1:1 随机分组，给予纳米白蛋白结合型紫杉醇 + 表柔比星 + 环磷酰胺标准术前新辅助化疗，每 4 周给予 Durvalumab 或安慰剂，结果显示：Durvalumab 组 pCR 为 53.4%，安慰剂组为 44.2% ( $OR=1.45$ ,  $P=0.287$ )；对于参与窗口期患者，Durvalumab 组与安慰剂组 pCR 分别为 61.0% 与 41.4% ( $OR=2.22$ ,  $P=0.048$ )；结果表明，蒽环类联合紫杉类新辅助化疗 + Durvalumab 可以提高患者的 pCR，尤其是化疗开始前单用 Durvalumab 治疗的患者<sup>[48]</sup>。此外，在一项 III 期随机双盲试验 (KEYNOTE-522, NCT03036488)<sup>[49]</sup>中，新辅助 Pembrolizumab 联合化疗组 (KEYTRUDA 方案,  $n=401$ ) 与新辅助化疗组 (化疗 - 安慰剂方案,  $n=201$ ) 比较，pCR 显著增加 (51.2% vs 64.8%,  $P=0.001$ )；在无事件生存率 (event free survival, EFS) 方面，中位随访时间 15.5 个月时，与化疗 - 安慰剂方案相比，KEYTRUDA 方案将新辅助期进展和辅助期复发的风险降低了 37% ( $HR=0.63$ )。旨在探索 Pembrolizumab 与化疗药物在新辅助治疗中的疗效和安全性的研究 (Keynote 173 与 Keynote 522) 仍在进行中 (NCT02622074)。

目前，免疫治疗联合放疗 (NCT02730130、NCT02303990)、联合化疗 (NCT02499367)、联合靶向 HER-2 治疗 (NCT03168880)、联合其他免疫治疗 (NCT01928394、NCT02475213)、联合 MEK1/2 抑制剂治疗 (TBCRC047) 及联合聚腺苷酸二磷酸核糖基聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 抑制剂靶向治疗 (DORA、MEDIOLA、TOPACIO) 的临

床试验正在进行中；免疫治疗联合放疗 (NCT02303366)、联合靶向血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 治疗 (NCT00733408)、联合其他免疫治疗 (NCT02381314) 的临床试验已结束，结果待后续公布。靶向调节 T 细胞的新型免疫治疗药物的临床研究也正在进行中，如：抗 PD-L1<sup>+</sup> 激动剂 4-1BB (CD137) 或激动剂 OX40 治疗 TNBC 的 I b/II 期临床研究 (NCT02554812)、CA-170 [抗 PD-L1/PD-L2、抗 T 细胞活化的 V 结构域免疫球蛋白抑制剂 (V-domain Ig suppressor of T cell activation, VISTA)] 治疗 TNBC 的 I 期临床研究 (NCT02812875) 以及抗 -LAG-3+ 紫杉醇用于转移性乳腺癌的 II b 期临床研究 (NCT02614833)。

### 3 总结

综上所述，PD-1/PD-L1 作为肿瘤研究领域的一个热点，因为其在肿瘤细胞表面的高度表达和对 T 细胞的调控，使得其成为一种治疗癌症的新的突破点。其既可以作为药物靶点，也可以作为一项可能的预后指标应用于 TNBC。虽然目前对于 PD-1/PD-L1 在 TNBC 等癌症中的研究和临床应用越来越多，但是不可否认其中存在一些待解决的问题。首先，免疫相关的不良反应可累计多个系统，主要为皮肤、消化道、肝脏、内分泌以及呼吸系统，其中以皮肤出现不良反应最为常见。在临床应用时，要严格控制剂量并及时监测患者的治疗情况，如有必要给予糖皮质激素等免疫抑制剂来防止严重并发症的发生。其次，不同肿瘤患者对于抗 PD-L1 单抗治疗的反应不同，预后效果和 PD-L1 在肿瘤细胞中的表达没有绝对关系，尚没有一个有效的指标去监测患者治疗反应，今后的临床研究将更为关注疗效预测标志物的探索。最后，抗 PD-L1 抗体治疗 TNBC 还处在一个起步阶段，多为 I / II 期探索性研究，主要集中于复发转移晚期患者，最有效的剂量和是否需要联合其他化疗药物，对于新辅助及辅助阶段应用的可行性等都需要更多的研究和临床实验才能证实。

## 参·考·文·献

- [1] Kaplan HG, Malmgren JA. Impact of triple negative phenotype on breast cancer prognosis[J]. *Breast J*, 2008, 14(5): 456-463.
- [2] Stanton SE, Adams S, Disis ML. Variation in the incidence and magnitude of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer subtypes: a systematic review[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(10): 1354-1360.
- [3] Safonov A, Jiang T, Bianchini G, et al. Immune gene expression is associated with genomic aberrations in breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(12): 3317-3324.
- [4] Vonderheide RH, Domchek SM, Clark AS. Immunotherapy for breast cancer: what are we missing?[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(11): 2640-2646.
- [5] Rozali EN, Hato SV, Robinson BW, et al. Programmed death ligand 2 in cancer-induced immune suppression[J]. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012: 656340.
- [6] Butte MJ, Pena-Cruz V, Kim MJ, et al. Interaction of human PD-L1 and B7-1[J]. *Mol Immunol*, 2008, 45(13): 3567-3572.
- [7] Blank C, Gajewski TF, Mackensen A. Interaction of PD-L1 on tumor cells with PD-1 on tumor-specific T cells as a mechanism of immune evasion: implications for tumor immunotherapy[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2005, 54(4): 307-314.
- [8] Mimura K, Shiraishi K, Kobayashi M, et al. The mechanism of HLA class I and PD-L1 expression of cancer cells in tumor microenvironment[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2016, 43(9): 1027-1029.
- [9] Liu XL, Gao JX, Wen J, et al. B7DC/PDL2 promotes tumor immunity by a PD-1-independent mechanism[J]. *J Exp Med*, 2003, 197(12): 1721-1730.
- [10] Huang WF, Ran R, Shao B, et al. Prognostic and clinicopathological value of PD-L1 expression in primary breast cancer: a meta-analysis[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 178(1): 17-33.
- [11] Sun WY, Lee YK, Koo JS. Expression of PD-L1 in triple-negative breast cancer based on different immunohistochemical antibodies[J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 173.
- [12] Botti G, Collina F, Scognamiglio G, et al. Programmed death ligand 1 (PD-L1) tumor expression is associated with a better prognosis and diabetic disease in triple negative breast cancer patients[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2): E459.
- [13] Gatalica Z, Snyder C, Maney T, et al. Programmed cell death 1 (PD-1) and its ligand (PD-L1) in common cancers and their correlation with molecular cancer type[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014, 23(12): 2965-2970.
- [14] Dill EA, Gru AA, Atkins KA, et al. PD-L1 expression and intratumoral heterogeneity across breast cancer subtypes and stages: an assessment of 245 primary and 40 metastatic tumors[J]. *Am J Surg Pathol*, 2017, 41(3): 334-342.
- [15] Mittendorf EA, Phillips AV, Meric-Bernstam F, et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(4): 361-370.
- [16] Rugo HS, Loi S, Adams S, et al. Performance of PD-L1 immunohistochemistry (IHC) assays in unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): post-hoc analysis of IMpassion130[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(Suppl 5): V858-V859.
- [17] Muenst S, Schaefer AR, Gao F, et al. Expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) is associated with poor prognosis in human breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 146(1): 15-24.
- [18] Monneur A, Gonçalves A, Bertucci F. PD-L1 expression and PD-1/PD-L1 inhibitors in breast cancer[J]. *Bull Cancer*, 2018, 105(3): 263-274.
- [19] Qin T, Zeng YD, Qin G, et al. High PD-L1 expression was associated with poor prognosis in 870 Chinese patients with breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(32): 33972-33981.
- [20] Chen S, Wang RX, Liu Y, et al. PD-L1 expression of the residual tumor serves as a prognostic marker in local advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy[J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(6): 1384-1395.
- [21] Mori H, Kubo M, Yamaguchi R, et al. The combination of PD-L1 expression and decreased tumor-infiltrating lymphocytes is associated with a poor prognosis in triple-negative breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(9): 15584-15592.
- [22] Tomioka N, Azuma M, Ikarashi M, et al. The therapeutic candidate for immune checkpoint inhibitors elucidated by the status of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) and programmed death ligand 1 (PD-L1) expression in triple negative breast cancer (TNBC)[J]. *Breast Cancer*, 2018, 25(1): 34-42.
- [23] Wang CJ, Zhu HJ, Zhou YD, et al. Prognostic value of PD-L1 in breast cancer: a meta-analysis[J]. *Breast J*, 2017, 23(4): 436-443.
- [24] Li ZH, Dong PZ, Ren MJ, et al. PD-L1 expression is associated with tumor FOXP3<sup>+</sup> regulatory T-cell infiltration of breast cancer and poor prognosis of patient[J]. *J Cancer*, 2016, 7(7): 784-793.
- [25] AiErken N, Shi HJ, Zhou Y, et al. High PD-L1 expression is closely associated with tumor-infiltrating lymphocytes and leads to good clinical outcomes in Chinese triple negative breast cancer patients[J]. *Int J Biol Sci*, 2017, 13(9): 1172-1179.
- [26] Bae SB, Cho HD, Oh MH, et al. Expression of programmed death receptor ligand 1 with high tumor-infiltrating lymphocytes is associated with better prognosis in breast cancer[J]. *J Breast Cancer*, 2016, 19(3): 242-251.
- [27] Baptista MZ, Sarian LO, Derchain SFM, et al. Prognostic significance of PD-L1 and PD-L2 in breast cancer[J]. *Hum Pathol*, 2016, 47(1): 78-84.
- [28] Li XX, Wetherill CS, Krishnamurti U, et al. Stromal PD-L1 expression is associated with better disease-free survival in triple-negative breast cancer[J]. *Am J Clin Pathol*, 2016, 146(4): 496-502.
- [29] Cimino-Mathews A, Thompson E, Taube JM, et al. PD-L1 (B7-H1) expression and the immune tumor microenvironment in primary and metastatic breast carcinomas[J]. *Hum Pathol*, 2016, 47(1): 52-63.
- [30] Beckers RK, Selinger CI, Vilain R, et al. Programmed death ligand 1 expression in triple-negative breast cancer is associated with tumour-infiltrating lymphocytes and improved outcome[J]. *Histopathology*, 2016, 69(1): 25-34.
- [31] Szekeley B, Bossuyt V, Li X, et al. Immunological differences between primary and metastatic breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(11): 2232-2239.
- [32] He Y, Jiang ZH, Chen C, et al. Classification of triple-negative breast cancers based on immunogenomic profiling[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 327.
- [33] Szekeley B, Silber AL, Pusztai L. New therapeutic strategies for triple-negative breast cancer[J]. *Oncology (Williston Park)*, 2017, 31(2): 130-137.
- [34] Hartkopf AD, Taran FA, Wallwiener M, et al. PD-1 and PD-L1 immune checkpoint blockade to treat breast cancer[J]. *Breast Care (Basel)*, 2016, 11(6): 385-390.
- [35] Nanda Chow LQ, Dees EC, et al. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: phase I b KEYNOTE-012 study[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(21): 2460-2467.
- [36] Adams S, Schmid P, Rugo HS, 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.
- [37] Cortés J, Lipatov O, Im SA, et al. LBA21KEYNOTE-119: Phase III study of pembrolizumab (pembro) versus single-agent chemotherapy (chemo) for metastatic triple negative breast cancer (mTNBC)[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(Supplement 5): V859-V860.
- [38] Emens LA, Braithe FS, Cassier P, et al. Abstract PD1-6: Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A leads to clinical activity in patients with metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(9 Supplement). DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS14-PD1-6.
- [39] Schmid P, Cruz C, Braithe FS, et al. Abstract 2986: Atezolizumab in metastatic TNBC (mTNBC): long-term clinical outcomes and biomarker analyses[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(13 Supplement). DOI: 10.1158/1538-7445.AM2017-2986.
- [40] 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 I b JAVELIN solid tumor study[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 167(3): 671-686.
- [41] Dong BH, Ding YY, Huang QW, et al. Different triple-negative breast cancer tumor cell lysates (TCLs) induce discrepant anti-tumor immunity by PD1/PDL-1 interaction[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 500-515.
- [42] Mellati M, Eaton KD, Brooks-Worrell BM, et al. Anti-PD-1 and anti-PDL-1 monoclonal antibodies causing type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(9): E137-E138.
- [43] Hickmott L, de La Peña H, Turner H, et al. Anti-PD-L1 atezolizumab-induced autoimmune diabetes: a case report and review of the literature[J]. *Target Oncol*, 2017, 12(2): 235-241.
- [44] 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.
- [45] Adams S, Diamond JR, Hamilton E, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel in the treatment of metastatic triple-negative breast cancer with 2-year survival follow-up: a phase I b clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(3): 334-342.
- [46] Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in an advanced triple-negative breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(22): 2108-2121.
- [47] Carey LA, Winer EP. I-SPY 2: toward more rapid progress in breast cancer treatment[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(1): 83-84.
- [48] 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.
- [49] Merck Sharp & Dohme Corp. Merck's KEYTRUDA® (pembrolizumab) plus chemotherapy showed statistically significant increase in pathological complete response versus chemotherapy as neoadjuvant therapy in early-stage triple-negative breast cancer (TNBC)[EB/OL]. (2019-09-29) [2019-12-01]. <https://www.mrknewsroom.com/news-release/oncology/mercks-keytruda-pembrolizumab-plus-chemotherapy-showed-statistically-significa>.

[收稿日期] 2019-03-12

[本文编辑] 崔黎明

