

综 述

PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂治疗三阴性乳腺癌的研究进展

毛 婷, 毛 玲综述, 管晓翔审校

【摘要】 三阴性乳腺癌(TNBC)是一种具有特殊生物学行为及临床病理特征的乳腺癌亚型。具有高度的肿瘤异质性,进展迅速、侵袭转移能力强、预后差,死亡率高等特点。遗传多样性及药物耐受性差,内分泌及抗 Her-2 治疗均无效,目前临床尚缺乏特效治疗手段,亦是临床诊疗上的难点。肿瘤免疫疗法是采用各种手段激活身体内的抗肿瘤免疫反应,最后杀死、清除肿瘤细胞的治疗方法。以程序性细胞死亡蛋白 1(PD-1)/程序性细胞死亡蛋白配体 1(PD-L1)为代表的免疫检查点抑制剂为 TNBC 治疗提供新的方案。PD-1/PD-L1 信号通路可通过多种方式介导肿瘤免疫逃逸,阻断该通路成为目前肿瘤治疗的热点。抗 PD-1/PD-L1 单克隆抗体的临床疗效为 TNBC 治疗带来新的突破。文章主要就 PD-1/PD-L1 信号通路的作用机制、PD-1/PD-L1 抑制剂的临床应用及相关研究进行综述。

【关键词】 三阴性乳腺癌;程序性细胞死亡蛋白 1;程序性细胞死亡蛋白配体 1;免疫疗法

【中图分类号】 R737.9 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2021)05-0511-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2021.05.014

Research progress of PD-1 / PD-L1 immune checkpoint inhibitors in the treatment of triple negative breast cancer

MAO Ting¹, MAO Ling² reviewing, GUAN Xiao-xiang² checking

(1. Department of Gastroenterology, The 904th Hospital of The Chinese People's Liberation Army, Wuxi 214000, Jiangsu, China; 2. Department of Medical Oncology, First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu, China)

【Abstract】 Triple negative breast cancer (TNBC) is a subtype of breast cancer with special biological behavior and clinicopathological characteristics. TNBC is characterized by high heterogeneity, rapid progression, strong invasion and metastasis, poor prognosis and high mortality. The genetic diversity and drug tolerance of TNBC are poor. Endocrine and anti-Her-2 therapy are ineffective. At present, there is a lack of effective treatment, which is the difficulty of clinical treatment. Tumor immunotherapy is a kind of therapy which activates the body's anti-tumor immune response, and finally kills tumor cells. The immune checkpoint inhibitors represented by programmed cell death protein-1 (PD-1) / programmed cell death protein ligand-1 (PD-L1) provide a new scheme for the treatment of TNBC. PD-1 / PD-L1 signaling pathway can mediate tumor immune escape in a variety of ways. Blocking this pathway has become a hot spot in cancer therapy. The clinical efficacy of anti-PD-1 / PD-L1 monoclonal antibody brings a new breakthrough for the treatment of TNBC. This paper reviews the mechanism of PD-1 / PD-L1 signaling pathway, the clinical application and related research of PD-1 / PD-L1 inhibitors.

【Key words】 triple-negative breast cancer; programmed cell death protein 1; programmed cell death protein ligand-1; immunotherapy

作者单位: 214000 无锡, 解放军联勤保障部队第九〇四医院消化内科(毛 婷); 210029 南京, 南京医科大学第一附属医院肿瘤科(毛 玲、管晓翔)

通信作者: 管晓翔, E-mail: xguan@nju.edu.cn

0 引 言

三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)指通过免疫组织化学技术或荧光原位杂交

技术 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 检测提示雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 和人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor, Her-2) 表达均阴性的乳腺癌^[1], 好发于 40~50 岁的绝经前妇女, 其占有乳腺癌病理类型的 15%~20%, 因其进展迅速、侵袭力强、肿瘤体积大、低分化、高复发风险、预后差、肿瘤负荷高耐药性强, 更强的免疫原性, 且目前无特效治疗药物及治疗可预测的生物标记物, 5 年生存率约 70%, 占总体乳腺癌死亡率的 25% 左右, 严重威胁患者的生命健康^[2-4]。TNBC 是各亚型中预后最差的高度异质性肿瘤, 病因及发病机理目前不清楚, 手术和细胞毒药物化疗是一线临床治疗方案, 内分泌治疗 (如他莫昔芬) 和抗 Her-2 靶向治疗 (如曲妥珠单抗-赫赛汀) 对 TNBC 均无效。TNBC 特殊的表型等特点, 使得复发、转移晚期患者治疗棘手, TNBC 亟待新兴的治疗手段来降低死亡率和提高患者预后及生存率。近年, 随着对包括 TNBC 在内的恶性肿瘤的免疫治疗取得了一些新进展及突破, 让临床及科研工作者对免疫疗法在抗实体瘤领域潜在的价值, 有了一定的新认识。目前, TNBC 的免疫疗法包括免疫检查点抑制剂 (如抗 PD-1/PD-L1 抗体、抗 CTLA-4 抗体、抗 CD47 抗体)、肿瘤疫苗 (如 DR5、DC 疫苗)、T 细胞 (如肿瘤浸润淋巴细胞、嵌合抗原受体 T 细胞)、溶瘤病毒 (如嵌合体副黏病毒 CF189) 等。目前临床试验已证实, 以程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed cell death protein 1, PD-1)/程序性细胞死亡蛋白配体 1 (programmed cell death protein ligand-1, PD-L1) 为代表的免疫检查点抑制剂治疗 TNBC 有效^[5]。以 PD-1/PD-L1 轴为靶点的免疫检查点阻断疗法显示出 TNBC 患者显著的生存率的提高。TNBC 更高的免疫原性, 更高的 T 细胞和其他免疫细胞浸润, 这种特征使肿瘤免疫治疗明显获益。以免疫检查点疗法为重点的临床研究显示了 TNBC 疗法的良好效果^[6]。本文就 TNBC 中 PD-1/PD-L1 免疫机制、PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂在临床应用及其相关研究作一综述。

1 PD-1/PD-L1 在 TNBC 进展中的免疫机制

PD-1/PD-L1 是 TNBC 一个重要的免疫检查点。PD-1 也称为 CD279 (分化簇 279), 是一种重要的免疫抑制分子。主要表达于活化的 T 细胞表面, 能够抑制 T 细胞的增殖, 是免疫激活负调控因子, 在肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 中, 阻止

抗肿瘤免疫应答的作用^[7]。PD-1 至少有两个配体, 包括 PD-L1 和 PD-L2。其中, PD-L1 亦称为表面抗原分化簇 274 (cluster of differentiation 274, CD274) 或 B7 同源体 (B7 homolog 1, B7-H1), 是人体内的一种蛋白质, 由 CD274 基因编码, 是大小为 40 kDa 的跨膜蛋白, 在某些特殊情形 (如怀孕、组织移植、自体免疫疾病) 下, 与免疫系统的抑制有关。PD-L1 表达于肿瘤细胞、肿瘤浸润免疫细胞表面及树突状细胞表面等, 与肿瘤的发生发展、进展转移呈负性相关, 与患者总生存率 (overall survival, OS) 及无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 密切相关^[8-9]。TNBC 的肿瘤突变率高, 产生的肿瘤抗原较高, 肿瘤浸润性淋巴细胞 (tumor-infiltrating lymphocytes, TILs) 也多, 在这些细胞表面 PD-L1 表达量很高, 这些均能诱导免疫应答反应。肿瘤浸润性淋巴细胞是指离开血液进入到肿瘤中的淋巴细胞, 为 TME 中的重要组成部分, 是近年肿瘤免疫研究中活跃的抗肿瘤效应细胞。TILs 主要由单核细胞和多核免疫细胞组成 (如 T 细胞、B 细胞、NK 细胞、中性粒细胞、巨噬细胞、树突状细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞)。正常情形下免疫系统会对聚集在淋巴结或脾脏的外来抗原产生反应, 促发具抗原特异性的细胞毒性 T 细胞增生。PD-1/PD-L1 调节 TME T 细胞, 如诱导 T 细胞耐受、抑制 T 细胞增殖、抑制细胞因子分泌、阻碍抗原递呈等方式来协助肿瘤免疫逃逸。简而言之, 肿瘤细胞表面的 PD-L1 与活化的 T 细胞表面的 PD-1 结合后可抑制 T 细胞的激活, 形成免疫抑制, 诱导肿瘤细胞实现免疫逃逸。因此, PD-1/PD-L1 相互作用在肿瘤相关免疫逃逸中起关键作用^[10]。TNBC 较其他亚型具有更高的 PD-L1 表达, PD-L1 表达程度与 TNBC 预后不良有关^[11]。PD-L1 表达水平并不能作为判断免疫疗效的指标, 还与患者身体健康状况、肿瘤负荷及突变等因素相关。然而, PD-L1 表达上调的原因及机制仍不明确, 可能通过激活多种信号通路 (如 PI3K/AKT、NF- κ B、JAK-STAT) 或 (和) 转录因子 (如 MYC、AP-1、缺氧诱导因子 HIF) 来实现的, 使肿瘤中 PD-L1 表达增加^[12]。目前抗 PD-1/PD-L1 免疫疗法在抗肿瘤治疗中已显示出良好的疗效。阻断 PD-1/PD-L1 免疫治疗靶点, 相对增强 T 细胞免疫效应机制成为抗肿瘤的重要手段。

2 PD-1 抑制剂与 TNBC 治疗

2.1 Nivolumab 与 TNBC 治疗

纳武利尤单抗 (Nivolumab) 是一种与 PD-1 相互作用阻断其与配体

PD-L1 结合的全人源单克隆抗体,通过破坏 PD-1 信号通路介导的免疫反应,抑制肿瘤细胞增殖,使功能受抑制的 T 细胞恢复对肿瘤细胞的识别及杀伤功能,从而通过自身免疫系统达到抗肿瘤作用^[13]。目前 TNBC 适应证正在进行三期临床试验。Voorwerk 等^[14]进行临床试验,将 67 例转移性 TNBC 患者被随机分为两组,一组未经诱导或低剂量 2 周诱导治疗,另一组接受照射(3×8 Gy)、环磷酰胺、顺铂或阿霉素诱导化疗治疗,所有患者随后接受 Nivolumab 治疗。结果显示,客观应答率(objective response rate, ORR)为 20%。在顺铂(ORR 23%)和阿霉素(ORR 35%)队列中观察到大多数应答。研究显示,阿霉素、顺铂诱导化疗后提供了更有利的肿瘤免疫微环境,增加了 TNBC 对 PD-1 阻断反应,显示出正协同作用。这些数据证实了 TNBC 在 PD-1 阻断前诱导治疗的探索。TNBC 化疗后复发转移的预后较差,Kleef 等^[15]临床个案报道一位 50 岁妇女,该患者是第一次腋下淋巴结复发,后转移至双侧肺部,并出现严重呼吸困难。每周接受低剂量免疫检查点抑制剂治疗 3 周以上,联合 3 次/每周局部热疗,然后用白细胞介素-2 诱导全身发热范围热疗 5 d。该患者治疗后复查肺部转移完全缓解,仅出现一过性的腹泻和皮疹免疫相关不良反应,对症治疗后好转。临床试验证实,传统化疗或(和)放疗联合 PD-1 抑制剂 Nivolumab 免疫抑制剂治疗局部晚期 TNBC 患者,显示出正协同作用,使患者生存明显获益。

2.2 pembrolizumab 与 TNBC 治疗 派姆单抗(pembrolizumab)是一种人源化单克隆抗体,通过靶向阻断 PD-1/PD-L1 通路,利用人体自身的免疫系统对抗肿瘤,具有治疗多种类型肿瘤的潜力。Cortes 等^[16]进行一项临床试验,该试验是一项随机、安慰剂对照、双盲、Ⅲ期临床试验,筛选的 1372 例 TNBC 患者,847 例患者被随机分配到治疗组,其中 566 例患者在 pembrolizumab 化疗组,281 例患者在安慰剂化疗组。pembrolizumab 化疗组的中位随访时间为 25.9 个月,安慰剂化疗组的中位随访时间为 26.3 个月。pembrolizumab 化疗的中位无进展生存期为 9.7 个月,安慰剂化疗的中位无进展生存期为 5.6 个月。pembrolizumab 的治疗效果随着 PD-L1 的富集而增加。pembrolizumab 化疗组和安慰剂化疗组的 3~5 级治疗相关不良事件发生率分别为 68%和 67%,其中 pembrolizumab 化疗组的死亡率<1%,安慰剂化疗组的死亡率为 0%。Pembrolizumab 化疗与安慰剂化疗相比,在无进展生存率方面有显著的

临床意义的改善。这些发现提示在转移性 TNBC 的一线治疗中,pembrolizumab 在标准化疗中的作用。

3 PD-L1 抑制剂与 TNBC 治疗

3.1 Atezolizumab 与 TNBC 治疗 TNBC 比其他乳腺癌亚型更有可能受益于免疫检查点阻断疗法,因为其具有更高的免疫原性、更高的肿瘤浸润淋巴细胞富集度和更高的 PD-L1 表达水平。阿特殊单抗(Atezolizumab)是一种单克隆抗体,可靶向 PD-L1 蛋白。Atezolizumab 与肿瘤细胞和肿瘤浸润性免疫细胞上表达的 PD-L1 结合,通过抑制 PD-L1,可激活 T 细胞消灭肿瘤细胞。罗氏的 Atezolizumab,商品名为 Tecentriq,又称 T 药,是第一个获批上市的 PD-L1 抑制剂。2019 年 3 月 8 日 FDA 批准 Atezolizumab 联合白蛋白-紫杉醇联合用于 PD-L1 阳性、转移性 TNBC 的一线治疗有效率。已被批准与紫杉醇联合用于不能切除的局部晚期或转移性 TNBC 患者,其肿瘤表达 PD-L1。目前,似乎 PD-L1 阳性亚群可能从免疫检查点抑制剂治疗中受益最大。此外,与晚期 TNBC/转移性 TNBC 患者的后续治疗相比,在给予免疫检查点抑制剂作为一线治疗时,似乎可以看到更好的结果^[17]。一项 I 期临床试验发现 Atezolizumab 治疗 TNBC 的 ORR 为 24%,患者中位 OS 达 17.6 个月,且 PD-L1 阳性患者较 PD-L1 阴性患者具有更高的 ORR 和 OS^[18]。Mohan 等^[19]研究发现 Atezolizumab 可增强 Tcell 介导的细胞毒性,并与 FAK 协同抑制 PD-L1⁺TNBC 细胞的细胞侵袭和运动。

3.2 Durvalumab 与 TNBC 治疗 德瓦鲁单抗(Durvalumab)是一种人类单克隆抗体药物,通过阻断癌细胞上的 PD-L1 配体与免疫 T 细胞的 PD-1 受体和 CD80 的相互作用,恢复免疫 T 细胞对癌细胞的免疫应答能力。Loibl 等^[20]Ⅱ期临床试验,发现在蒽环类/紫杉类新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NACT)方案中加入 Durvalumab 可增加患者病理完全缓解率(pathologic complete response, pCR),尤其是在化疗开始前仅用 Durvalumab 治疗的患者中,且本临床试验最常见的免疫相关不良事件是 47%的任何级别的甲状腺功能障碍。Tarantino 等^[21]系统地搜索了 PubMed、Cochrane CENTRAL、Embase 和主要肿瘤会议,以了解 TNBC 新辅助化学免疫疗法的临床试验情况,发现在 NACT 增加 PD-L1 抑制剂 durvalumab 可显著提高 TNBC 患者的 pCR 率,尤其是复发高危患者。

3.3 Avelumab 与 TNBC 治疗 阿维单抗(Avelumab)是全人源化抗 PD-L1 单克隆抗体。由默克

雪兰诺和辉瑞公司共同研发的 PD-L1 抑制剂, 2015 年 ASCO 公布了多项该药的 I 期临床试验结果。Avelumab 对乳腺癌等肿瘤的临床试验正在加紧开展中。JAVELIN 实体瘤是一项国际性、开放性、I 期临床试验, Dirix 等^[22]进行 Ib 期临床试验, 入组 168 例乳腺癌患者, 包括 58 例 TNBC 患者, 评估接受过 ≤ 3 线治疗(蒽环类和紫杉醇类)的局部晚期或转移性乳腺癌患者的疗效及安全性, 每 2 周静脉注射阿维单抗 10 mg/kg, 治疗 2~50 周, 随访 6~15 个月。TNBC 患者的确诊 ORR 为 5.2%, 高于总体 ORR 的 3.2%。TNBC 组 PD-L1⁺TILs 患者的 ORR 为 22.2%, 而 PD-L1⁻TILs 患者的 ORR 为 2.6%, 提示肿瘤相关免疫细胞中 PD-L1 的表达可能与乳腺癌中阿维单抗临床应答的可能性较高有关。可见 PD-L1 阳性 TNBC 患者, 可从 avelumab 治疗中明显获益。目前对于 TNBC 这三种 PD-L1 抑制剂仍处于临床试验阶段, 而 durvalumab 多与其他药物联合治疗用于早期 TNBC 治疗。

4 PD-1/PD-L1 抑制剂相关不良反应

目前, 免疫检查点抑制剂已经成为包括 TNBC 在内的晚期复发转移恶性肿瘤治疗的支柱。然而, 免疫抑制剂自身的作用机制即非特异性免疫激活, 增强的免疫活性或过度的免疫激活反应, 可能导致免疫相关的不良事件 (immune-related adverse events, irAEs)。值得庆幸的是, 临床试验发现 PD-1/PD-L1 抑制剂免疫治疗的安全性与不良反应的发生率, 明显优于单一化疗或者放疗, 其免疫相关不良反应事件主要累及皮肤(如皮疹)、消化系统(如腹泻与结肠炎)、呼吸系统(如免疫治疗相关性肺炎)及内分泌系统(如头痛、乏力)等^[23]。不同于传统的放化疗肿瘤治疗, irAEs 具有独特性, 可涉及人体的任何器官或系统, 通常具有延迟发作及持续的延长时间的特点。因免疫检查点抑制剂激发自身的免疫细胞杀伤肿瘤, 整体不良反应较为温和, 总体耐受性良好, 3~4 级严重不良反应少见, 通常是 1~2 级, 且可对症治疗, 具有可逆性^[24]。皮肤毒性, 发生较早, 瘙痒及斑丘疹是最常见的免疫炎症反应, 治疗包括对轻度至中度(1~2 级)皮疹局部皮质类固醇或(和)口服止痒剂(如抗组胺药物); 对严重(3 级)皮疹, 全身皮质类固醇治疗, 应暂停免疫抑制剂, 对 4 级皮疹的免疫治疗^[25]。消化系统不良反应, 如腹泻与结肠炎, 治疗包括 1 级(每天腹泻 < 4 次), 对症止泻(如复方地芬诺酯片)治疗, 饮食调整和胃肠动力抑制剂; 2 级(每天腹泻 4~6 次): 暂停

PD-1/PD-L1 抑制剂, 止泻(如盐酸洛哌丁胺胶囊), 全身予以糖皮质激素治疗。3 级或 4 级(每天腹泻 7 次及以上或伴有并发症): 停用免疫检查点抑制剂治疗并予大剂量糖皮质激素。呼吸系统如免疫治疗相关性肺炎, 治疗包括 1 级口服强的松或甲泼尼龙对症治疗; 2 级: 停用抑制剂, 静脉激素治疗。3 级: 严重的永久终止免疫治疗, 需除外恶性肿瘤肺转移可能。免疫相关不良反应(irAEs)毒性作用出现时间一般是: 皮肤 > 胃肠炎 > 肝 > 肺炎 > 内分泌 > 肾毒性。皮肤毒性通常在用药后 2~3 周开始出现, 消化系统毒性通常用药后 5 周左右出现, 肝和内分泌系统毒性通常用药后 6~7 周出现。免疫抑制剂治疗药物不同于传统放、化疗的直接杀伤, 其激发自身的免疫细胞杀伤肿瘤, 耐受性良好, 总体不良反应较温和, 但 PD-1/PD-L1 抑制剂一些严重的不良反应可能导致永久性的疾病, 仍需引起重视^[26]。但目前治疗主要基于皮质类固醇和其他免疫调节剂, 注意应谨慎用药, 以减少短期和长期并发症的可能性。目前中国临床肿瘤学会(CSCO)已推出《CSCO 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》和《CSCO 免疫检查点抑制剂临床应用指南》, 多数不良反应事件对症治疗后可以得到良好的控制, 并不影响药物的抗肿瘤治疗疗效, 应做到个体化评估风险和受益, 选择合理的治疗路径。

5 结 语

TNBC 是高度异质性疾病, 其病因及发病机制目前仍不明确。PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂治疗 TNBC 的临床试验取得了实质性效果, 甚至成为目前主流的抗肿瘤手段, 值得肯定, 但是其主要针对的是复发、转移的晚期 TNBC 患者, 仍有其局限性。以 PD-1/PD-L1 抑制剂为代表的免疫检查点抑制剂能够破坏乳腺肿瘤细胞对免疫细胞的抑制性肿瘤免疫微环境, 恢复其对肿瘤细胞的识别及杀伤能力, 抑制肿瘤生长, 进而改善 TNBC 患者的预后及生存。近年来随着免疫治疗的兴起, 恶性程度高、缺乏内分泌及靶向治疗的 TNBC 的临床治疗模式发生了转变。代表性的 PD-1/PD-L1 抑制剂的临床应用, 缓解了传统治疗模式(如术前新辅助治疗, 手术, 术后辅助治疗和复发转移后化疗, 放疗)的局限性, 特别为晚期复发转移性 TNBC 患者带来了希望, 但目前 TNBC 免疫疗法研究基本处理基础研究及临床试验阶段, 许多问题亟待解决。如对 PD-1/PD-L1 抑制剂的最佳治疗剂量、患者耐受剂量、最佳用药时间、预测疗效的生物标记物及部分患者严重不良

反应处理等需要进一步探究。终究免疫疗法可能成为提高 TNBC 患者总生存率和无进展生存期的一种新治疗手段。目前我们积极倡导免疫疗法联合其他疗法(如手术及放化疗),克服单一免疫治疗的弊端,取得正协同作用,使免疫疗法拥有更广阔治疗前景,最终实现肿瘤“个体化”治疗目标,为人类健康做贡献,除人类之病痛。

【参考文献】

- [1] Bianchini G, Balko JM, Mayer IA, *et al.* Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(11):674-690.
- [2] Rigracciolo DC, Nohata N, Lappano R, *et al.* IGF-1/IGF-1R/FAK/YAP Transduction Signaling Prompts Growth Effects in Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) Cells [J]. *Cells*, 2020, 9(4):1010.
- [3] Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME, *et al.* Clinicopathologic features, patterns of recurrence and survival among women with triple-negative breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network [J]. *Cancer*, 2012, 118(22):5463-5472.
- [4] Fosu-Mensah N, Peris MS, Weeks HP, *et al.* Advances in small-molecule drug discovery for triple-negative breast cancer [J]. *Future Med Chem*, 2015, 7(15):2019-2039.
- [5] Hwang S, Park S, Kwon Y. Recent therapeutic trends and promising targets in triple negative breast cancer [J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 199:30-57.
- [6] Lotfinejad P, Kazemi T, Mokhtarzadeh A, *et al.* PD-1/PD-L1 axis importance and tumor microenvironment immune cells [J]. *Life Sci*, 2020, 259:118297.
- [7] Hollern DP, Xu N, Thennavan A, *et al.* B Cells and T Follicular Helper Cells Mediate Response to Checkpoint Inhibitors in High Mutation Burden Mouse Models of Breast Cancer [J]. *Cell*, 2019, 179(5):1191-1206.
- [8] Seidel JA, Otsuka A, Kabashima K. Anti-PD-1 and anti-CTLA-4 therapies in cancer: mechanisms of action, efficacy, and limitations [J]. *Front Oncol*, 2018, 8:86.
- [9] Asano Y, Kashiwagi S, Goto W, *et al.* Prediction of treatment responses to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer by analysis of immune checkpoint protein expression [J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1):87.
- [10] Kwa MJ, Adams S. Checkpoint inhibitors in triple-negative breast cancer (TNBC): where to go from here [J]. *Cancer-Am Cancer Soc*, 2018, 124(10):2086-2103.
- [11] Qin G, Wang X, Ye S, *et al.* NPM1 upregulates the transcription of PD-L1 and suppresses T cell activity in triple-negative breast cancer [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):1669.
- [12] Wang Y, Wang H, Yao H, *et al.* Regulation of PD-L1: emerging routes for targeting tumor immune evasion [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:536.
- [13] Mazza C, Escudier B, Albiges L. Nivolumab in renal cell carcinoma: latest evidence and clinical potential [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2017, 9(3):171-181.
- [14] 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.
- [15] Kleef R, Moss R, Szasz AM, *et al.* Complete Clinical Remission of Stage IV Triple-Negative Breast Cancer Lung Metastasis Administering Low-Dose Immune Checkpoint Blockade in Combination With Hyperthermia and Interleukin-2 [J]. *Integr Cancer Ther*, 2018, 17(4):1297-1303.
- [16] Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, *et al.* Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial [J]. *Lancet*, 2020, 396(10265):1817-1828.
- [17] Kwapisz D. Pembrolizumab and atezolizumab in triple-negative breast cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(3):607-617.
- [18] Amens LA, Cruz C, Eder JP, *et al.* Long-term clinical outcomes and biomarker analyses of atezolizumab therapy for patients with metastatic triple-negative breast cancer [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(1):74.
- [19] Mohan N, Hosain S, Zhao J, *et al.* Atezolizumab potentiates T cell-mediated cytotoxicity and coordinates with FAK to suppress cell invasion and motility in PD-L1+triple negative breast cancer cells [J]. *Oncoimmunology*, 2019, 8(9):e1624128.
- [20] 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.
- [21] Tarantino P, Gandini S, Trapani D, *et al.* Immunotherapy addition to neoadjuvant chemotherapy for early triple negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021, 159:103223.
- [22] Dirix LY, Takacs I, Jerusalem G, *et al.* Avelumab, an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a phase 1b JAVELIN Solid Tumor study [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 167(3):671-686.
- [23] Kadono T. Immune-related adverse events by immune checkpoint-inhibitors [J]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*, 2017, 40(2):83-89.
- [24] Ramos-Casals M, Brahmer JR, Callahan MK, *et al.* Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1):38.
- [25] Geisler AN, Phillips GS, Barrios DM, *et al.* Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 83(5):1255-1268.
- [26] Bukamur H, Katz H, Alsharedi M, *et al.* Immune Checkpoint Inhibitor-Related Pulmonary Toxicity: Focus on Nivolumab [J]. *South Med J*, 2020, 113(11):600-605.

(收稿日期:2021-04-02; 修回日期:2021-06-16)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:朱一超)