

# 三阴性转移性乳腺癌免疫治疗的研究进展

牛朝洋<sup>1</sup> 汝蕊<sup>1</sup> 赵野<sup>1</sup> 宗禹萱<sup>2</sup> 尹佳新<sup>2</sup> 周飞<sup>2</sup> (通讯作者)

1. 牡丹江医科大学, 黑龙江 齐齐哈尔 161005

2. 齐齐哈尔市第一医院, 黑龙江 齐齐哈尔 161005

**摘要:** 在女性人群中, 乳腺癌发病率特别高, 是癌症致死的主要原因之一。乳腺癌的免疫治疗通过调节人体的免疫系统来降低肿瘤的致死率, 是目前兴起的治疗方法。现阶段有大量的临床实验正在进行中, 尚未应用于临床, 但对乳腺癌的治疗有导向作用。本文通过介绍肿瘤微环境和免疫逃逸去说明免疫治疗所面临的问题及针对程序性死亡受体 1 (PD-1)/程序性死亡受体配体 1 (PD-L1) 抑制剂和 ALDH1A1 重塑免疫/微环境促进肿瘤生长两个方面去介绍乳腺癌免疫治疗的最新进展。尽管免疫治疗面临诸多问题, 但在三阴性转移性乳腺癌中效果显著。本文旨在总结免疫治疗的方法和问题, 为临床工作提供指导及方向。

**关键词:** 肿瘤微环境; 免疫逃逸; ALDH1A1; 免疫检查点抑制剂; 三阴性转移性乳腺癌

## 0 引言

乳腺癌在女性群体中的发病率逐年增高, 是女性发病率最高的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。近年来, 乳腺癌的治疗方法不断改变和提高, 但仍有很多需要探索的地方。乳腺癌的免疫疗法近年来取得了很大的进展, 实体肿瘤患者可以使用免疫疗法来延长存活时间, 特别是在三阴性乳腺癌中的应用。三阴性乳腺癌 (TNBC) 的特点是同时缺乏雌激素受体、孕激素受体以及人表皮生长因子受体-2 基因, 其病因机制尚待进一步揭示。三阴性乳腺癌 (TNBC) 是一种恶性程度高, 容易在早期复发转移, 预后较差的肿瘤, 在乳腺癌患者中约占 15-20%<sup>[2]</sup>。针对多聚 ADP 核糖聚合酶 (polyADP) 的靶向治疗对部分三阴性乳腺癌有一定的疗效, 但其研究进展缓慢<sup>[3]</sup>。继续探索治疗 TNBC 的方法, 去延长 TNBC 患者的生存时间是我们未来的研究方向。

## 1 肿瘤微环境

免疫治疗肿瘤的方法旨在强化人体免疫系统, 以恢复对肿瘤的免疫应答, 进而实现消除和遏制肿瘤生长的目的。学者们发现, 除了肿瘤细胞本身是肿瘤细胞发生、发展所依赖的场所, 还有周围环境中的免疫细胞之间的互相影响去抑制机体的正常免疫功能。还可以通过改变机体微环境, 促进肿瘤细胞的生长、侵袭。<sup>[4]</sup>肿瘤细胞所处的生存场所就是肿瘤微环境。肿瘤微环境是肿瘤细胞赖以生存的场所, 免疫疗法通过作用于微环境中的相关细胞, 从而来治疗和抑制恶性肿瘤的发生和发展。然而免疫逃逸是免疫疗法治疗恶性肿瘤过程中不可避免的问题。

## 2 免疫逃逸

Ehrlich 于 1909 年首次提出“肿瘤的免疫监视学说”, 指出人体免疫系统具备辨识并消除肿瘤细胞的能力。随后, Dunn 与 Schreiber 等学者提出了“免疫编辑”观点, 他们认为肿瘤细胞与免疫系统之间存在互动与相互影响, 即免疫系统的监控作用能够消灭肿瘤细胞, 但部分肿瘤细胞能够规避免疫系统的监控, 实现免疫逃逸, 二者形成一种动态平衡状态, 这就是所谓的免疫逃逸现象<sup>[5]</sup>。目前, 免疫逃逸学说就是二位学者所提出的免疫编辑学说, 其动态过程就是肿瘤细胞与其生存环境之间相互作用, 相互影响的过程。肿瘤的免疫逃逸可以由肿瘤本身因素引起, 也可以由肿瘤外部因素引起。

### 2.1 肿瘤本身因素

肿瘤本身因素其中最主要的原因是肿瘤细胞表面抗原的异常表达, 阻碍了机体对肿瘤细胞的高效识别与杀伤。主要表现为以下几点: (1) 肿瘤细胞的弱免疫原性: 由于肿瘤细胞自身的免疫原性低: 肿瘤细胞对致癌病毒、化学诱生肿瘤及自发肿瘤的免疫应答依次降低, 机体对肿瘤的识别与杀伤取决于机体的免疫应答强度, 低免疫原性的肿瘤细胞则能逃逸机体的免疫监控, 增强机体的杀伤作用<sup>[6]</sup>。(2) 在众多肿瘤细胞中, 关键性的组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 分子的表达呈现不足或完全缺失的状况: 这些肿瘤细胞展现出 MHC 分子的表达减弱, 乃至完全不表达的现象。若肿瘤细胞表面的 MHC 抗原减少或缺失, 它们便无法有效地将自身的抗原信息传递给 T 细胞。同时, 某些肿瘤细胞通过过度表达 MHC-I 类分子, 来规避激活细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic T ly

mphocyte, CTL)及自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)等,从而逃离免疫系统的监控。(3)肿瘤细胞对抗原的调整变化:在对抗肿瘤抗原的免疫应答过程中,肿瘤细胞表面的抗原会被移除,导致机体免疫系统无法有效识别和针对这些肿瘤细胞进行反应<sup>[7]</sup>。(4)肿瘤细胞表面抗原被覆盖或者被封闭:可以用某种非特异性组分包裹或“密封”肿瘤细胞抗原,使其不能被免疫细胞所识别并杀死。此外,它还会活化血液凝固系统,产生一种类似的物质,这些物质会将抗癌的抗原隔绝在外,使机体无法被免疫系统所识别。(5)共刺激分子表达异常:肿瘤细胞为了能够成功地进行自身抗原的提呈,需要一系列特定分子信号的帮助。首先, MHC-1 分子作为第一信号,它与 T 细胞的 TCR 受体特异性结合,为 T 细胞提供了一个明确的靶标。紧接着, B7-1/B7-2 (CD80/CD86) 和 CD28 分子这类共刺激分子,它们通过与 T 细胞膜表面上的 CD28 分子结合,构成了第二信号,进一步加强了 T 细胞的识别能力。然而,在大多数肿瘤情况下,这些正常的免疫调节分子却呈现出明显的表达异常。研究发现,大部分肿瘤细胞缺乏共刺激分子,部分学者甚至提出这些细胞可能还会产生抑制性物质,比如程序性死亡因子配体 1 (PD-L1)。当 PD-L1 与 T 细胞表面的程序性死亡因子受体 1 (PD-1) 发生连接,此结合便会产生一种抑制性信号<sup>[8]</sup>。

## 2.2 肿瘤外部因素

除了肿瘤细胞本身的因素,肿瘤细胞会表达或分泌某些免疫分子去抑制机体的对抗肿瘤功能,使其成为一种支持型微环境,后者又去刺激肿瘤细胞,这一过程形成了一个积极的正反馈循环。肿瘤细胞能够分泌多种免疫抑制因子,包括:(1) 转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、白介素(interleukin, IL)-10、IL-4、前列腺素 E2 以及巨噬细胞克隆刺激因子等。(2) 趋化因子如 CCL2、CCL19 等。(3) 一氧化氮合酶 (NOS), 吡啶胺 2,3-双加氧酶 (dioxanin 2,3-dioxygenase), 精氨酸酶等,<sup>[9]</sup> 这些因子进一步加剧了免疫抑制性微环境的构建。

## 3 乳腺癌免疫治疗的临床探索

IMpassion130 研究是一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期前瞻性临床试验<sup>[10]</sup>。免疫检查点抑制剂疗法是免疫疗法中最为成功的治疗方法,它通过阻断免疫抑制受体来提高肿瘤渗透淋巴细胞的细胞毒性和增殖能力<sup>[11]</sup>。

在过去的 10 年间,美国已批准使用某些免疫检查点抑制剂 (ICI) 来治疗肿瘤,同时,众多 ICI 正处于临床试验阶段,旨在探究它们的适用范围、潜在副作用及其治疗

效果<sup>[12]</sup>。免疫检查点 PD-1 及其配体是 ICI 的主要靶点, PD-1 的配体包括 PD-L1 和 PD-L2, PD-L1 在正常的组织中表达很少,但在肿瘤细胞中高表达甚至会过表达, PD-L2 在激活的巨噬细胞和树突细胞中表达,只在几种有限的肿瘤细胞中会过量表达<sup>[13]</sup>。PD-L1 是 PD-1 的主要配体,它在肿瘤细胞和抗原呈递细胞上表达,肿瘤免疫微环境会因 PD-1 与 PD-L1 相结合而受到抑制<sup>[14]</sup>。研究表明, PD-1、PD-L1 信号传导通路是现阶段三阴性转移性乳腺癌免疫治疗最主要的免疫靶点。PD-1/PD-L1 可以抑制 PI3K、AKT、ERK 等下游信号磷酸化水平来抑制免疫细胞的功能, PD-L1 还可以借助 CD28 受体来传递免疫抑制信号<sup>[15]</sup>。所以靶向于 PD-1 及 PD-L1 的单克隆抗体通过解除 T 细胞的抑制状态,来恢复免疫系统的监视和清除功能。当前进行的 III 期临床试验<sup>[16]</sup>纳入了 622 名患有转移性乳腺癌的病人,患者被随机分配接受帕博利珠单抗单药治疗或化疗。研究结果显示,采用帕博利珠单抗单药治疗的患者,其生存期和预后与仅接受化疗的患者并无显著差异,因此不推荐将帕博利珠单抗单药治疗作为转移性乳腺癌的二线或三线治疗方案。Emens 等人<sup>[17]</sup>在 116 名转移性乳腺癌患者中,对阿特珠单抗单药治疗的疗效与安全性进行了评估,其中 115 名患者符合评估条件,其客观缓解率 (ORR) 根据实体瘤评价标准和免疫相关应答标准分别为 10% 和 13%,这一疗效与患者是否接受过常规化疗有显著关联;作为一线治疗的 21 名患者 ORR 为 24%,而作为二线治疗的 94 名患者 ORR 仅为 6%。这些数据表明,免疫治疗在控制转移性乳腺癌方面具有潜力,特别是对于 PD-L1 阳性和转移性三阴性乳腺癌患者,免疫治疗可能带来显著益处,为免疫检查点抑制剂 (ICI) 与其他治疗方法的联合应用提供了依据。

## 4 ALDH1A1 重塑免疫微环境

研究表明,在 ALDH1A1 表达的 TNBC 患者组织中 PD-L1 富集,而在 ALDH+BC 细胞中,抗原加工和呈递蛋白和共刺激分子(CD80)表达较低。免疫细胞在肿瘤微环境中与癌细胞相互作用,可直接诱导 BTIC 表型和局部免疫抑制,促进肿瘤的发展。此外, BTICs 激活和招募免疫抑制细胞,包括骨髓源性抑制细胞(MDSCs)和肿瘤相关巨噬细胞,以抑制免疫反应。MDSCs 是 BC 中发现的主要免疫抑制细胞,被定义为骨髓源性异质细胞群,由骨髓祖细胞和未成熟巨噬细胞、未成熟粒细胞和未成熟树突状细胞组成。MDSCs 有两个主要的亚群:单核细胞和多形核。然而功能性 BTIC 标志物 ALDH1A1 是否以及如何调节免疫抑

制 TME 促进 BC 的发展尚不清楚。研究者发现 ALDH1A1 依靠其酶活性降低 BC 细胞的细胞内 pH 值以增加 TAK1 磷酸化并激活 NF- $\kappa$ B 信号, 然后刺激 GM-CSF 分泌, 从而诱导 MDSC 扩增, 进而降低抗肿瘤免疫以促进 BC 的进展。在治疗上, ALDH1A1 抑制剂 Disulfiram(DSF)联合 mdsc-消耗剂吉西他滨(GEM)显著抑制乳腺肿瘤生长。这些发现阐明了 ALDH1A1 调控 BTICs 和 MDSCs 相互作用促进 BC 发生的作用及其分子机制, 为恶性 BC 的治疗提供了一种新的策略。

## 5 总结与展望

本文就肿瘤微环境以及肿瘤免疫逃逸和乳腺癌免疫治疗临床探索进行了综述, 认为缺乏有效的治疗靶点是目前 TNBC 患者生存率及预后差的主要原因, 免疫治疗很有可能为 TNBC 患者带来新的希望。尽管免疫治疗在乳腺癌中取得了重要突破, 但其个性化、精准化的治疗方案仍然是不可忽略的。但 PD-1/PD-L1 抑制剂对于实体瘤的总体有效率仅为 10%–40%, 提高 PD-1 抑制剂的有效率迫在眉睫。乳腺癌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。

### 参考文献:

[1]尹方旭,杨振林,王松,张湘生,王晓红.程序性死亡受体 1/程序性死亡受体配体 1 免疫检查点抑制剂在乳腺癌免疫治疗中的应用前景[J].癌症进展,2022,20(04):325–332.

[2]Yin L,Duan JJ,Bian XW,et al.Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress [J].Breast Cancer Res,2020,22(1):61.

[3]Zhu Y,Zhu X,Tang C,et al.Progress and challenges of immunotherapy in triple-negative breast cancer [J].Biochim Biophys Acta Rev Cancer,2021,1876(2):188593.

[4]Zeichner SB,Terawaki H,Gogineni K.A review of systemic treatment in metastatic triple-negative breast cancer [J].Breast Cancer Basic & Clinical Research,2016,10(10):25–36.

[5]Dunn GP, Old LJ,Schreiber RD.The three Es of cancer immunotherapy [J].Annu Rev Immunol,2004,22:329–600.

[6]DuPage M,Mazumdar C,Schmidt LM,et al.Expression of tumour-specific antigens underlies cancer immunoeediting [J].Nature,2012,482(7385):405–409.

[7]Alspach E, Lussier DM, Miceli AP, et al. MHC-II neoantigens shape tumour immunity and response to immunotherapy [J].Nature,2019,574(7780):696–701.

[8]Rooney MS,Shukla SA,Wu CJ,et al.Molecular and genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity [J].Cell,2015,160(1–2):48–61.

[9]龚畅,林群,宋尔卫.肿瘤免疫治疗机制及乳腺癌免疫治疗进展 [J/OL].中华临床医师杂志(电子版),2020,14(11):857–861.

[10]何李华,朱秀之,江一舟.三阴性乳腺癌免疫治疗研究进展[J].中国临床药理学与治疗学,2023,28(08):842–853

[11]De Miguel M, Calvo E.Clinical challenges of immune checkpoint inhibitors.wCancer Cell,2020,38(3):326–333.

[12]Heeke AL,Tan AR.Checkpoint inhibitor therapy for metastatic triple-negative breast cancer.Cancer Metastasis Rev,2021,40(2):537–547.

[13]Pardoll DM.The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy [J].Nat Rev Cancer,2012,12(4):252–264.

[14]Dogukan R,Uçak R,Dogukan FM,et al.Correlation between the expression of PD-L1 and clinicopathological parameters in triple negative breast cancer patients [J]. Eur J Breast Health,2019,15(4):235–241.

[15]Adams S,Loi S,Toppmeyer D, et al.Phase 2 study of pembrolizumab as first-line therapy for PD-L1-positive metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): preliminary data from KEYNOTE-086 cohort B [J].Clin Oncol, 2017, 35(15 Suppl): 1088.

[16]Nanda R,Chow LQ,Dees EC,et al.Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer:phase Ib KEYNOTE-012 study [J].Clin Oncol,2016, 34(21):2460–2467.

[17]俞鑫,孙圣荣,王卫星.转移性乳腺癌免疫治疗研究现状 [J].中国普外基础与临床杂志,2022,29(04):539–544.

**作者简介:**牛朝洋,男,黑龙江齐齐哈尔,牡丹江医科大学硕士研究生,普外科专业。通讯作者:周飞,男,黑龙江齐齐哈尔,博士后,硕士研究生导师,齐齐哈尔市第一医院乳腺外二科,研究方向为乳腺癌的诊断及治疗。

**基金项目:**黑龙江省自然科学基金项目,项目编号:LH2023H103。