

PD-1/PD-L1 在三阴性乳腺癌中的研究进展

宋林霞 吕水萍 马 虎

摘 要 三阴性乳腺癌由于缺乏雌激素受体、孕激素受体及人表皮生长因子受体 2 的表达,而不能从内分泌治疗及靶向治疗中获益。干扰程序性死亡因子-1/程序性死亡配体-1 已成为抗肿瘤新启发的免疫治疗,为三阴性乳腺癌的治疗提供新靶点。现有的研究表明 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗体现出一定疗效,其良好的耐受性、有效的药物反应及明显的生存获益为 TNBC 的免疫治疗开拓了新途径。本文就 PD-1/PD-L1 在三阴性乳腺癌治疗中的研究进展做一综述。

关键词 程序性死亡受体 程序性死亡配体 三阴性乳腺癌 免疫治疗

中图分类号 R737 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.06.006

三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TN-BC)是指雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)及人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor-2, HER-2)的表达均为阴性的乳腺癌^[1]。ER、PR、HER-2 的表达是目前临床乳腺癌治疗的靶点,但 TNBC 由于缺乏这些靶点,不能从内分泌治疗及靶向治疗中获益,以至于其转移率、复发率及病死率较高,为 TNBC 治疗寻找新靶点至关重要。已经在 TNBC 中检测到不同的生物学标志物,如表皮生长因子受体(EGFR)、血管内皮生长因子(VEG)、cKIT、基底细胞角蛋白及热休克蛋白 90(HSP 90)等,不幸的是,针对这些生物标志物的靶向治疗没有明显改善的结果^[2]。但是, Botti 等^[3]收集相关数据后证实,干扰程序性死亡因子-1(programmed death-1, PD-1)/程序性死亡配体-1(programmed death-ligand 1, PD-L1)可以作为 TNBC 治疗和预后的重要标志物。本文就 PD-1/PD-L1 在三阴性乳腺癌治疗中的研究进展做一综述。

一、PD-1 及其配体

PD-1(CD279)是通过消减杂交技术从 2B4.11 细胞(小鼠 T 细胞杂交瘤)和白细胞介素-3(IL-3)中获得,由 Pdcd1 编码,位于 2 号染色体(2q37)。PD-1 属 B7/CD28 家族成员,是免疫球蛋白超家族 I 型跨膜糖蛋白,由 288 个氨基酸残基构成,相对分

子质量约为 55kDa,包括胞外 N-末端 IgV 样结构域,跨膜结构域和胞质尾^[4],胞质尾含有免疫受体酪氨酸抑制基序(immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM)和免疫受体酪氨酸转换基序(immunoreceptor tyrosine-based switch motif, ITSM),是 PD-1 发挥免疫效应的重要结构位点。PD-1 主要表达于活化的免疫细胞,如 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、B 细胞、单核细胞、树突状细胞、巨噬细胞和自然杀伤细胞等^[5]。

PD-1 两个已知的配体是 PD-L1(B7-H1、CD274)和 PD-L2(B7-DC、CD273),同属 B7 家族成员。PD-L1 是由 290 个氨基酸组成的跨膜糖蛋白,位于 9 号染色体(9p24),由胞外结构域、跨膜结构域和胞内结构域构成,其中胞外结构域又由 IgV 样结构域、IgC 样结构域和信号序列组成。PD-L1 广泛表达于免疫细胞,包括 T 细胞、B 细胞、树突状细胞及巨噬细胞^[6,7]。PD-L2 表达有限,主要表达于抗原提呈细胞,包括巨噬细胞、髓系树突状细胞和非造血组织。PD-L1 和 PD-L2 具有不同的免疫调节进程^[8],PD-L1 抑制外周组织 T 细胞功能,而 PD-L2 抑制免疫淋巴器官的 T 细胞活化^[9]。

二、PD-1/PD-L1 与肿瘤发生机制

T 细胞对肿瘤细胞有明确的靶向性和特异性,识别并聚集到肿瘤抗原表达部位,产生免疫应答反应,直接抑制或杀伤肿瘤细胞。正常情况下,机体能够通过多种免疫细胞识别正常细胞和肿瘤细胞并及时清除。然而,在恶性肿瘤发生、发展过程中,肿瘤细胞能够通过多种免疫逃逸机制躲避机体免疫系统的杀伤,其中 PD-1/PD-L1 介导的免疫逃逸发挥至关重要的作用。在正常机体中,细胞表面的 PD-L1 与淋巴

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81360351,81660512);贵州省科技厅科技攻关项目(黔科学[2013]3003);遵义医学院基础药理学部共建教育部重点实验室开放课题

作者单位:563000 遵义医学院附属医院肿瘤科

通讯作者:马虎,教授,硕士生导师,电子信箱:mahuab@163.com

细胞表面的 PD-1 结合后,抑制淋巴细胞功能,诱导活化的淋巴细胞凋亡,PD-1/PD-L1 信号通路的激活可减少免疫反应对周围组织的损伤,避免发生自身免疫疾病^[10]。另一方面,PD-1 胞外 N-末端 IgV 样结构域有 4 个 N 连接糖基化位点且重度糖基化,该结构与 PD-L1 胞外的 IgV 样结构域结合,将 PD-1 胞质尾的 ITSM 结构域酪氨酸酶 (TYR) 磷酸化,磷酸化的 TYR 募集磷酸酶 2 (SHP-2) 和磷酸酶 1 (SHP-1) 后,减少血浆葡萄糖转运蛋白表达,下调糖酵解酶活性,降低蛋白质合成,抑制 T 细胞增殖,从而介导肿瘤免疫逃逸的发生,促进癌症的进展^[11]。

此外,PD-1 和 PD-L1 结合也可抑制 T 细胞反应的多种转录因子(如 GATA-3 和 T-bet),从而抑制 T 细胞反应^[12]。PD-1 还可通过影响细胞周期各种调节因子,而抑制 T 细胞的细胞周期,然而,该机制尚未完全清楚^[13]。

三、PD-1/PD-L1 在三阴性乳腺癌中的表达

有关研究用来自 TCGA(The Cancer Genome Atlas)的 PD-L1 RNA 表达数据证明,约 19% 的 TNBC 样本表达 PD-L1,PD-L1 在 TNBC 中的表达明显高于激素受体阳性乳腺癌,随后的研究报道称,约 20%~30% PD-L1 表达于 TNBC^[14]。PD-L1 在 TNBC 中的表达很普遍,64% 表达于细胞膜,80% 表达于细胞质,93% 表达于间质。PD-L1 的表达和肿瘤浸润性淋巴细胞结合可改善结局,该结局与组织学分级呈正相关^[15]。有研究证实^[3],PD-L1 的表达与细胞增殖密切相关指数(Ki-67)、血糖、糖尿病直接相关,与绝经状态、淋巴结转移与复发间接相关。Kaplan-Meier 的分析表明,PD-L1 表达与无病生存期密切相关,但与总生存率无关。PD-1 大量表达于肿瘤浸润性 CD8⁺ T 细胞,也表达于免疫系统的其他细胞,通过上调 PD-1 配体(PD-L1 或 PD-L2),阻断肿瘤微环境中的抗肿瘤免疫反应,导致活化的 CD8⁺ T 细胞增殖减少^[2]。

四、PD-1/PD-L1 抑制剂在三阴性乳腺癌中的临床应用

1. pembrolizumab (MK-3475): pembrolizumab 是一种高亲和性、高选择性、人源化 IgG4- κ 抗 PD-1 单克隆抗体,能够特异性抑制 PD-1 与 PD-L1、PD-L2 的结合,恢复 T 细胞的功能^[16]。keynote-12 是一项 Ib 期临床研究,以 PD-L1 阳性的晚期 TNBC、胃癌、膀胱癌和头颈部癌患者为研究对象,单剂 pembrolizumab 静脉注射 10mg/kg,每周 2 次。在大量

预处理的转移性 TNBC 患者中观察到的耐受性较好,25.9% 的疾病控制率,24.4% 的 6 个月无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 以及 66.7% 的 6 个月总生存率 (overall survival rate, OS),说明转移性 TNBC 患者在 pembrolizumab 治疗中持久获益^[17]。总体而言,这些结果支持 pembrolizumab 治疗转移性 TNBC 的进一步研究,II 期 keynote-086 和 III 期 keynote-119 研究关于单剂 pembrolizumab 在转移性 TNBC 患者中疗效评价的实验正在进行,pembrolizumab 和 amplimmune (AMP-514) 联合使用的 I 期临床实验已开始招募患者^[18]。

2. atezolizumab (MPDL3280A): MPDL3280A 是抗 PD-L1 单克隆抗体,破坏 PD-L1 和 PD-1 的相互作用,恢复 T 细胞的功能。根据美国癌症协会研究 2015 年度会议的 IA 期研究初步显示,MPDL3280A 在转移性 TNBC 女性患者中的治疗是持久且安全的。54 例 TNBC 患者接受 MPDL3280A 单药治疗,其中 37 例 PD-L1 阳性,而 PD-L1 阳性患者中只有 21 例可评估疗效,平均随访 40 周,客观缓解率为 24% (95% CI: 8%~47%),完全缓解为 10%,部分缓解率为 14%,6 个月 PFS 为 29%。Gibson^[19]的研究表明,这些结果是非常有价值的,因为在转移性 TNBC 患者的化疗中尚未出现过如此长时间的缓解。另一项 atezolizumab 在 TNBC 患者中安全性及持续性的 I 期研究,固定剂量为 15mg/kg、20mg/kg 和 1200mg,69% 的患者 PD-L1 表达阳性,21% 可评估疗效。观察到的客观缓解率为 19%,6 个月 PFS 为 27%,不良事件 (adverse events, AE) 多 $\leq$ 2 级,但 11% 的患者有 $\geq$ 3 级的治疗相关性不良事件^[20]。由此可见 atezolizumab 良好的耐受性和明显的有效性。

atezolizumab 与其他抗肿瘤药物在 TNBC 患者中联合使用的疗效是可观的,Adams 等^[21]在 32 例转移性 TNBC 患者中研究紫杉醇和 atezolizumab 联合使用的疗效,剂量分别为紫杉醇 125mg/m²,第 1、8、15 天给药,每 4 周 1 次,atezolizumab 为 800mg,每 2 周 1 次,最常见的治疗相关毒性是中性粒细胞减少症,41% 3~4 级,没有出现剂量限制毒性或药物所致的死亡。在数据分析时,24 例可被评估,1 例完全缓解,16 例部分缓解,3 例出现新病变,被标记为疾病进展,但仍保留着长期的生物治疗反应。在未经治疗的转移性 TNBC 中评估紫杉醇和 atezolizumab 联合使用疗效的 Impassion III 期临床实验也在进行。

五、展 望

由于缺乏 ER、PR、HER-2 的表达,与非 TNBC 相比,TNBC 有自己的生物学特点,常规针对激素受体阳性的治疗对 TNBC 无效,此外,针对表皮生长因子受体的西妥昔单抗也并未在转移性 TNBC 患者的临床试验中收到满意的效果^[22]。目前 PD-1/PD-L1 信号通路阻断在 TNBC 中的作用得到重视,现有的临床研究表明 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗体现出一定疗效,其良好的耐受性、有效的药物反应及明显的生存获益为 TNBC 的免疫治疗开拓了新途径,也促进更多临床试验的开展及深入研究。

下一步临床研究将重点解决以下问题:①进一步阐明药物疗效和 PD-1/PD-L1 表达的关系;②确定单药或联合用药的最佳方案;③明确药物毒性不良反应及应对策略;④探索 PD-1/PD-L1 抑制剂耐药机制。如何最大化利用 PD-1/PD-L1 抑制剂将是未来 TNBC 免疫治疗的研究重点及热点。

参考文献

- Mouh FZ, Mzibri ME, Slaoui M, *et al.* Recent progress in triple negative breast cancer research[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(4): 1595-1608
- Garcia-Tejido P, Cabal ML, Fernandez IP, *et al.* Tumor-infiltrating lymphocytes in triple negative breast cancer: the future of immune targeting[J]. *Clin Med Insights Oncol*, 2016, 10(Suppl 1): 31-39
- 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): 37-49
- Dong Y, Sun Q, Zhang X. PD-1 and its ligands are important immune checkpoints in cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(2): 2171-2186
- Ji M, Liu Y, Li Q, *et al.* PD-1/PD-L1 pathway in non-small-cell lung cancer and its relation with EGFR mutation[J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 5
- Liu C, Jiang J, Gao L, *et al.* A Promoter region polymorphism in PD-CD-1 gene is associated with risk of rheumatoid arthritis in the Han Chinese population of southeastern China[J]. *Int J Genomics*, 2014, 2014: 247637
- Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity[J]. *Annu Rev Immunol*, 2008, 26: 677-704
- Momtaz P, Postow MA. Immunologic checkpoints in cancer therapy:

- focus on the programmed death-1 (PD-1) receptor pathway[J]. *Pharmgenomics Pers Med*, 2014, 7: 357-365
- Massari F, Santoni M, Ciccarese C, *et al.* PD-1 blockade therapy in renal cell carcinoma: current studies and future promises[J]. *Cancer Treat Rev*, 2015, 41(2): 114-121
 - 王月华. PD-1/PD-L1 在肿瘤免疫逃逸中的作用机制及其临床应用[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(7): 784-790
 - 张郎樊, 杨建新. PD-1/PD-L1 信号通路及其在乳腺癌治疗中的研究进展[J]. *中国医学创新*, 2017, 14(2): 145-148
 - Barsom IB, Smallwood CA, Siemens DR, *et al.* A mechanism of hypoxia-mediated escape from adaptive immunity in cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(3): 665-674
 - Ritprajak P, Azuma M. Intrinsic and extrinsic control of expression of the immunoregulatory molecule PD-L1 in epithelial cells and squamous cell carcinoma[J]. *Oral Oncol*, 2015, 51(3): 221-228
 - Mittendorf EA, Philips AV, Meric-Bernstam F, *et al.* PD-L1 expression in triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(4): 361-370
 - 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
 - McArthur HL, Page DB. Immunotherapy for the treatment of breast cancer: checkpoint blockade, cancer vaccines, and future directions in combination immunotherapy[J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2016, 14(11): 922-933
 - Nanda R, Chow LQ, Dees EC, *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
 - Chawla A, Philips AV, Alatrash G, Mittendorf E. Immune checkpoints: a therapeutic target in triple negative breast cancer[J]. *Oncoimmunology*, 2014, 3(3): e28325
 - Gibson J. Anti-PD-L1 for metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(6): e264
 - Pusztai L, Karn T, Safonov A, *et al.* New strategies in breast cancer: immunotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(9): 2105-2110
 - Adams S, Robinson Diamond J, Hamilton EP, *et al.* Phase Ib trial of atezolizumab in combination with nab-paclitaxel in patients with metastatic triple-negative breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(suppl): abstr 1009
 - Ademuyiwa FO, Bshara W, Attwood K, *et al.* NY-ESO-1 cancer testis antigen demonstrates high immunogenicity in triple negative breast cancer[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e38783.

(收稿日期:2017-08-30)

(修回日期:2017-09-26)