

三阴性乳腺癌的免疫治疗新策略探讨

李湘奇 魏昌然 张 萌

〔作者简介〕 李湘奇,山东第一医科大学外科学教授,医学博士,博士生导师,中医学教研室主任。山东第一医科大学第二附属医院乳腺外科主任兼中医科主任,主任医师,山东省名中医药专家。社会兼职:中华中医药学会外科分会常委,中华中医药学会乳腺病分会常委,中国中医药研究促进会乳腺病专业委员会常委,山东省中医药学会外科专业委员会副主任委员,山东省医师协会乳腺与甲状腺医师分会常委、中医分会常委,山东中医药学会综合医院中医药工作委员会常委,山东省抗癌协会乳腺肿瘤分会常委,山东省医学会乳腺外科学组委员,山东省健康管理协会乳腺健康管理分会常委,山东省医师协会老年慢病防治专业委员会副主任委员,山东省研究型医院协会乳腺外科分会常委、化疗学分会常委。山东省第四批中医药重点专科学科带头人,山东省“十三五”中医药重点专科建设单位乳腺外科学科带头人,泰安市中医药特色专科学科带头人,山东省五级中医医师承教育指导老师,山东省科技计划项目评审专家,国家自然科学基金资助项目评审专家。从事中西医结合临床医疗、教学、科研工作 30 年,主要研究方向为乳腺、甲状腺外科疾病。发表学术论文 60 余篇,其中 SCI 收录 10 篇;编写医学著作 8 部。主持承担国家自然科学基金课题、山东省自然科学基金课题及厅(地)市级课题多项。

摘 要 三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)是一种特殊类型的乳腺癌,肿瘤异质性很高,表现为高侵袭性、低存活率,易发生局部复发和远处转移,预后差,内分泌和靶向治疗均基本无效。免疫治疗是继手术、放化疗、内分泌治疗、生物靶向治疗之后的新兴乳腺恶性肿瘤治疗模式,具有特异性高,对机体正常组织损伤小,可激发患者产生免疫记忆等优势,肿瘤特异性 T 细胞的临床研究已取得了令人瞩目的效果。本文将初步阐述 T 淋巴细胞在乳腺癌中的作用,探讨以 $\gamma\delta$ T 细胞为基础的免疫疗法对三阴性乳腺癌的治疗前景。

关键词 乳腺癌 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.2020.09.002

乳腺癌是目前全球女性最常见的恶性肿瘤之一,我国的发生率占全世界的 12.2%,病死率占 9.6%,近年来乳腺癌发生率在全球范围内增长速度均呈加快的趋势^[1]。三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)是乳腺癌中的一个特殊分子亚型,免疫表型为乳腺癌组织中人表皮生长因子受体 2(human epithelial growth factor receptor-2, HER-2)、雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)均为阴性表达,分子分型中主要表达为 Basal-like 型,在所有乳腺癌中约占 15%~20%,由于组织学分级高,容易发生远处转移,是乳腺癌中预后最差、病死率最高的一个亚型。TNBC 对内分泌药物治疗基本无效,目前亦无可利用

的分子靶向药物,其预后差、病死率高的现状还无法得到进一步的改善^[2]。因此,探讨三阴性乳腺癌有效的治疗手段有非常重要的临床意义,找寻特异性的治疗靶点也是临床必须解决的问题。

乳腺癌的发生与发展转移是肿瘤细胞与肿瘤所处的微环境相互作用导致,其中不仅涉及抑癌或癌基因的突变,还涉及肿瘤细胞本身、免疫细胞、细胞外的基质成分、肿瘤新生支持血管等共同构成的抑制免疫微环境的变化^[3]。免疫治疗是肿瘤治疗的新兴模式,是继乳腺癌的手术切除、放化疗、内分泌治疗、生物靶向治疗后的又一治疗模式,其通过激活、调控自身的免疫系统,发挥肿瘤微环境免疫能力,消灭肿瘤细胞、抑制肿瘤的生长和转移。乳腺癌的免疫治疗有很高的特异性,对正常的细胞损伤小,优势在于激发机体产生免疫记忆,临床研究已经取得了一定疗效,因此有望成为乳腺癌特别是 TNBC 治疗新的发展趋势。

一、三阴性乳腺癌的免疫治疗优势

TNBC 是乳腺癌中一个特殊的分子亚型,相对于

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81473687);山东省自然科学基金资助项目(ZR2013HM038);山东省中医药科技发展计划项目(2017-260);泰山医学院高层次课题培育计划项目(2018GCC14);山东第一医科大学学术提升计划项目(2019QL017)

作者单位:271000 泰安,山东第一医科大学第二附属医院

通讯作者:李湘奇,教授,博士生导师,电子信箱:drlixq@126.com

Luminal A 型、Luminal B 型、HER-2 阳性型的乳腺癌,其生物学特征具有分化程度较差且基因不稳定性的特征。TNBC 在细胞毒性药物为主的化学治疗过程中,因为免疫逃逸机制和化疗抵抗,部分尚处于未休眠状态的癌细胞容易复发或发生远处转移,这对患者的预后产生了严重的不良影响。由于 TNBC 肿瘤的高度异质性和有选择的基因位点的突变,本身更具有抗原性,并可以有效地激活免疫系统。目前临床公认的细胞毒性疗法是化疗,细胞毒性药物可以刺激机体的免疫系统去识别和杀伤肿瘤细胞,从而造成细胞的免疫源性死亡,由此引出了一个适应性免疫反应的概念,但肿瘤的免疫监视原则指出,癌前病变的细胞就能够诱发机体的各种免疫反应,其中很重要的反应是免疫逃逸机制,因为组织相容抗原(major histocompatibility complex, MHC)的存在以及其特殊的抗原递呈机制,致使癌细胞能够逃避免疫系统的杀伤而继续存活^[4]。

我国三阴性乳腺癌的女性相对年轻,多见于绝经前的女性,特别是处于 T₁ 期乳腺癌,早期即有淋巴结转移,手术后 3 年内复发率相对较高,预后差、总体生存率较低。近年来,随着曲妥单抗、帕妥珠单抗等分子靶向药物、内分泌药物、低分子 TKI 类药物的广泛应用,HER-2 阳性的乳腺癌和激素受体(HR)阳性的乳腺癌患者病死率已有明显下降的趋势,而分子靶向药物及内分泌治疗药物对 TNBC 均不敏感,所以在乳腺癌治疗规范和指南中,仍然将化疗作为手术后 TNBC 的主要辅助治疗方式,但全身辅助化疗,仅对一部分化疗敏感的 TNBC 患者获益,3 年后的复发转移仍居高不下。免疫治疗可能成为 TNBC 的优势治疗模式,即应用各种方法激活或增强免疫功能,特异性识别肿瘤细胞,并将其清除或杀灭而达到目的。从理论上讲,机体的免疫功能或乳腺癌微环境中的免疫应答激活后,能够特异性地识别杀灭癌细胞,抑制乳腺癌细胞的增殖及转移。由于 TNBC 的进程中,发生、发展、复发转移与肿瘤所处的微环境免疫状态有着密切关系,因此提高机体的免疫能力,增强激活免疫应答功能可能成为免疫治疗 TNBC 的主要方向^[5]。

二、三阴性乳腺癌的免疫治疗方法

乳腺癌免疫治疗有两种形式,即主动免疫和被动免疫。前者是通过应用免疫原性的疫苗,针对肿瘤抗原使乳腺癌患者产生抗肿瘤免疫应答而达到治疗目的。如树突状细胞(dendritic cell, DC)疫苗、病毒载体疫苗、多肽疫苗等都是临床常用的免疫原性疫

苗^[6-8]。主动免疫在乳腺癌的治疗主要针对 HER-2 过表达的患者。被动免疫是将外源性免疫效应物质导入机体,产生免疫反应达到抗肿瘤的作用。常用的免疫效应物质有 HER-2、MUC1 单克隆抗体、PD-L1 抑制剂、细胞因子(干扰素、白介素、肿瘤坏死因子等)、过继细胞免疫疗法等^[9]。

目前针对 TNBC 免疫治疗方式主要是肿瘤疫苗治疗、免疫检查点阻断、过继性免疫细胞疗法、非特异性免疫调节剂等。肿瘤疫苗治疗如使用特异性高表达于 TNBC 肿瘤细胞的黑色素瘤抗原 3(melanoma-associated antigens 3, MAGEA-3)、以癌-睾丸抗原的主要成分 NY-ESO-1 为肿瘤疫苗,通过触发体液免疫、细胞免疫应答,促使机体的免疫能力提高,降低肿瘤的负荷,在 TNBC 免疫治疗中可望成为新靶点^[10,11]。一项应用了个性化肽疫苗接种(personalized peptide vaccination, PPV)治疗复发的三阴性乳腺癌的临床研究结果,大部分患者产生了完全性免疫应答,另一部分产生了非完全性免疫应答,证明了 PPV 对 TNBC 有一定的疗效^[12]。作为专职抗原递呈细胞(antigen-presenting cell, APC)树突状细胞疫苗,输注到患者体内,可诱导细胞毒 T 细胞的增殖,并将肿瘤抗原递呈给 T 细胞,引起强烈的免疫应答,成为 TNBC 免疫治疗新的契机^[13]。

免疫系统具有强大的监视功能,大量的免疫原性靶点能够被识别,然而肿瘤的发展过程会导致各种信号通路的失调,使免疫系统识别肿瘤失活,肿瘤通过适应性免疫保护自己,能够介导这些信号的细胞因子(受体或配体)被称作“免疫检查点”,这些细胞因子在肿瘤的微环境中均呈现高表达状态,对 T 细胞的激活起抑制作用,从而使肿瘤细胞逃避免疫杀伤。一旦免疫检查点被阻断后, T 细胞将重新激活,解除了肿瘤免疫抑制,修复 T 细胞对肿瘤细胞的免疫应答。目前研究最透彻、应用最广泛的免疫检查点抑制剂有程序性死亡受体 1(PD-1)及其配体 PD-L1 的抑制剂和靶向细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)^[14]。小鼠乳腺癌模型研究发现,丝裂原活化细胞外信号调节激酶(MEK)的抑制剂在体内外均能提升三阴性乳腺癌细胞 MHC 和 PD-L1 的表达,应用 MEK 和 PD-1/PD-L1 混合抑制剂显著提升 TNBC 模型小鼠的抗肿瘤免疫反应^[15]。临床研究对 TNBC 组织 PD-L1 表达的患者静脉注射 PD-1 单抗 Pembrolizumab,结果显示有良好的抗肿瘤活性和安全性^[16]。目前针对免疫检查点 PD-1/PD-L1 抑制剂

的免疫疗法已经应用于乳腺癌尤其是 TNBC 的治疗,有效地改善了患者的预后。

特别值得关注的是, TNBC 过继性免疫疗法是将抗肿瘤活性细胞的前体细胞经过特异性体外扩增,然后输注给免疫功能低下肿瘤患者达到治疗目的。目前在乳腺癌的研究中对肿瘤杀伤活性有很强作用的是细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine induced killer, CIK),多种实体瘤采用 CIK 治疗都取得了显著的疗效^[17]。TNBC 加用 CIK 辅助治疗,与传统放化疗比较,患者的无病生存期(disease-free survival, DFS)和总生存期(overall survival, OS)均获得了显著的延长^[18]。

在个体化治疗与精准治疗的理念下,免疫治疗相对于化疗、靶向治疗来说,研究还不够成熟,但是随着各种生物技术的发展,乳腺癌免疫疗法将逐渐被临床认识和广泛应用。而 TNBC 在缺少特异性的靶向药物及对化疗耐药的情况下,免疫疗法的兴起及应用,必将为患者争取了更长的生存时间和优质的生活质量。

三、三阴性乳腺癌的 T 淋巴细胞免疫治疗

T 淋巴细胞在胸腺内发育成熟,由于细胞抗原受体(T cell receptor, TCR)的结构不同,可以分为 $\alpha\beta$ T 和 $\gamma\delta$ T 细胞两大类细胞系,根据功能分为辅助性 T 细胞(Th)、细胞毒性 T 细胞(CTL)和调节性 T 细胞(Tr)。 $\alpha\beta$ T 细胞又分为 $CD4^+$ T、 $CD8^+$ T 细胞, $CD4^+$ T 细胞识别抗原是 MHC II 类分子限制性,经过活化后主要分化为 Th, $CD8^+$ T 细胞识别抗原是 MHC I 类分子限制性,活化后主要分化为 CTL。人外周血中 $\alpha\beta$ T 细胞占 T 细胞总数的 95% 以上,其余占 1% ~ 5% 的是 $\gamma\delta$ T 细胞。这两类细胞由于 TCR 结构的差异,导致了细胞免疫功能和在免疫应答反应中的机制差异, $\alpha\beta$ T 细胞主要是参与机体的免疫监视和免疫防御, $\gamma\delta$ T 细胞由于数目较少,效应细胞是 CTL,识别抗原也没有 MHC 限制性,抗原识别受体也缺乏多样性,只识别多种病原体表达的共同抗原,所以对维持机体的正常免疫功能起到独特的作用。

研究发现,在乳腺癌组织的肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)中,绝大部分是 T 淋巴细胞,其次是 B 淋巴细胞,还有少量的单核细胞和自然杀伤细胞。TILs 中部分具有免疫激活效应或抑制效应的 $CD4^+$ T 细胞,由 Th 细胞组成^[19,20]。特别是在 ER 阴性表达的乳腺癌中, $CD8^+$ T 细胞作为获得性免疫的关键成分,是肿瘤特异性细胞,在肿瘤组

织浸润则预后较好,甚至能够达到病理学的完全缓解,而 Treg 细胞发挥抗肿瘤的作用,则通过其提升了免疫耐受性状态,表现为乳腺癌新辅助化疗后,肿瘤组织中浸润的 $FOXP3^+$ Tregs 数量下降与 pCR 率具有显著的相关性^[21~23]。三阴性乳腺癌组织中 B 淋巴细胞的升高,预示有更好的预后^[24]。除此之外,巨噬细胞是血液中的单核细胞分化而成,分别为 M_1 和 M_2 型, M_1 型巨噬细胞具有抵抗感染、杀伤肿瘤细胞的作用, M_2 型巨噬细胞能够通过多种机制促进乳腺癌的新生血管生成,增加肿瘤浸润与转移的机会^[25]。由此可见, TNBC 组织中 $CD8^+$ T 细胞浸润与其预后密切相关,所以 $CD8^+$ T 细胞多用于 TNBC 的过继性免疫治疗或作为肿瘤疫苗应用。如在采用细胞因子诱导杀伤性淋巴细胞免疫治疗的乳腺癌患者中,虽然能够检测到 Treg 细胞短暂的表达升高,但患者体内免疫抑制的状况没有改善^[26]。而化疗联合 DC - CIK 细胞治疗的乳腺癌,患者外周血 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、 $CD16^+CD56^+$ 细胞水平均明显升高, $CD8^+$ 细胞水平显著降低,提示免疫治疗联合化疗能够显著改善机体免疫功能^[27]。

现在,有关 TNBC 的 T 细胞免疫治疗的研究还不多,基本处于基础研究阶段,距离临床的应用还有待于验证,还有许多有待解决的问题,需要更加深层次地探索和临床验证。但我们应该有信心在不久的将来,包括 T 细胞在内的免疫治疗将会在 TNBC 等恶性肿瘤的治疗中真正成为恶性肿瘤的个性化治疗手段。

四、 $\gamma\delta$ T 细胞在三阴性乳腺癌治疗中的作用

$\gamma\delta$ T 细胞是 T 细胞的一个亚群,其 TCR 由 γ 链和 δ 链组成,通常不表达 $CD4^+$ 和 $CD8^+$,他们是识别抗原无 MHC 限制性的固有 T 淋巴细胞,关键作用是抵抗感染及肿瘤,具有天然的免疫优势,对恶性肿瘤可产生有效的细胞毒性^[28]。外周血 $\gamma\delta$ T 细胞大部分表达 TCR $V\gamma 9$ 和 $V\delta 2$,能杀伤多种肿瘤细胞。在健康的成年人, $\gamma\delta$ T 细胞仅占外周血 T 淋巴细胞的 1% ~ 5%,分布范围主要是黏膜和上皮组织,作为机体免疫的重要成分,兼具固有免疫和适应性免疫,作用介于两者之间,在抗肿瘤免疫反应中以其独特的方式识别作用于肿瘤抗原,并通过调节固有免疫和获得性免疫,发挥抗肿瘤的作用。 $\gamma\delta$ T 细胞所起作用细胞毒性反应和抗原递呈,只有活化的 $\gamma\delta$ T 细胞才有抗原递呈细胞(APC)的特定的特点和功能。活化后的 $\gamma\delta$ T 细胞与其他具有免疫功能的细胞相互作用来调节免疫应答,还能够诱导原发性 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T

细胞对抗原的反应,并辅助 B 淋巴细胞产生 IgA、IgM、IgG 抗体,调节体液免疫^[29]。

$\gamma\delta$ T 细胞能够通过 MHC 非限制性的方式识别各种恶性肿瘤相关抗原,其对肿瘤细胞的杀伤方式有:①调控 Fas - Fas L 通路和相关细胞凋亡因子诱导肿瘤细胞的凋亡;②自身分泌 IFN - γ 、TNF - α 和 IL - 2 等细胞因子,对肿瘤细胞以及肿瘤的微环境进行调节,干扰或阻断新生血管的生成,刺激巨噬细胞的增殖,直接或间接抑制肿瘤生长;③通过经抗体依赖的细胞介导发挥其细胞毒性作用,分泌颗粒酶 B、穿孔素等生物因子,起到杀伤肿瘤细胞的作用。目前,应用 $\gamma\delta$ T 细胞抗肿瘤活性的肿瘤免疫治疗有两种途径:①通过体外扩增后再输入到体内的过继免疫输注途径;②体内扩增的途径,即给予机体注射双磷酸盐(nitro - gen - containing B isphosphonates, N - BPs)和 IL - 2,继而扩增患者体内和肿瘤组织内的 $\gamma\delta$ T 细胞。 $\gamma\delta$ T 细胞过继输注亦有两种方式:(1)采集肿瘤患者的外周血,筛选单个核细胞(PBMC),分离得到 $\gamma\delta$ T 细胞,在体外用 NBPs 和 IL - 2 培养扩增并活化后,重新回输给患者,利用 $\gamma\delta$ T 细胞抗肿瘤活性来治疗肿瘤。(2)采集患者的 PBMC,预先分离得到 $\alpha\beta$ T 细胞,在此基础上将 TCR $\gamma\delta$ DNA 转入 $\alpha\beta$ T 细胞,使 $\alpha\beta$ T 细胞表达 TCR $\gamma\delta$,再通过体外扩增后回输给患者^[30]。采用结核杆菌低分子多肽抗原(Mtb - Ag)扩增激活 $\gamma\delta$ T 细胞,也能够迅速获得足量 $\gamma\delta$ T 的细胞,成为 $\gamma\delta$ T 细胞的体外扩增的优选途径。

在乳腺癌的免疫治疗中,体外扩增后的过继免疫,尚处于动物实验阶段,临床治疗多采取体内扩增的途径,患者的耐受性好,能够充分促进体内的 V γ 9V δ 2T 细胞活化成熟。如报道应用唑来磷酸和低剂量 IL - 2 治疗晚期转移性乳腺癌患者的临床研究,观察 10 例患者的临床结果,认为疗效和外周血中 V γ 9V δ 2T 细胞的数量显著相关,其中 7 例患者的外周血中 V γ 9V δ 2 T 细胞数量下降则病情逐渐恶化,1 例达到 PR,2 例为 SD 的患者外周血 V γ 9V δ 2T 细胞数量稳定。肿瘤组织中有无 $\gamma\delta$ T 细胞浸润,也被视为预测乳腺癌复发及患者低生存率的一项重要指标,研究者收集了各种临床分期的原发性乳腺癌组织,发现癌组织中 $\gamma\delta$ T 细胞存在的富集现象,在乳腺癌的新辅助治疗的研究 $\gamma\delta$ T 细胞的数目与患者的无复发生存、总生存呈负相关,与肿瘤临床分期、HER - 2 的表达、淋巴结转移呈正相关。所以采用来曲唑联合唑来磷酸的方式体内扩增 $\gamma\delta$ T 细胞,患者有明显获益。

利用 $\gamma\delta$ T 细胞进行过继免疫治疗 TNBC 的主要屏障是 $\gamma\delta$ T 细胞在患者外周血中含量太少,尚无持续可靠的细胞扩增方法。如果能够找到辅助稳定的扩增 $\gamma\delta$ T 细胞的方法,对乳腺癌的治疗将起到事半功倍的作用。

无论应用体内扩增还是过继免疫的方式, $\gamma\delta$ T 细胞抗肿瘤活性的免疫治疗,对乳腺癌等多种恶性肿瘤均取得了令人瞩目的临床疗效。但 $\gamma\delta$ T 细胞为基础的免疫疗法仍然有一些尚未解决的问题。因此,深入研究 $\gamma\delta$ T 细胞治疗乳腺癌的免疫机制,可能成为未来 TNBC 的重要免疫治疗手段,具有广阔的临床应用发展前景。

五、展 望

三阴性乳腺癌因其特殊的分子表型,致使临床缺乏更多相应的治疗方法和药物。面对临床 TNBC 治疗的局限性,特异性高又具有特殊的免疫记忆能力甚至能够提升 TNBC 生存的免疫治疗,使近几年的治疗局面出现新的转机。目前,针对 TNBC 的免疫治疗还不够成熟,处于基础研究或实验阶段的研究,还有许多亟待解决的问题,特别是 T 淋巴细胞参与的免疫治疗更是临床研究应用的短板,需要更加深层次地探索和验证。随着基础理论以及辅助联合免疫治疗 TNBC 的临床深入研究,在三阴性乳腺癌治疗的领域 T 淋巴细胞参与的免疫治疗会成为“个体化治疗”、“精确医疗”的重要角色。

参考文献

- 1 Fan L, Strasser - Weippl K, Li JJ, *et al.* Breast cancer in China [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7): e279 - e289
- 2 Telli ML, Sledge GW. The future of breast cancer systemic therapy: the next 10 years[J]. *J Mol Med: Berl*, 2015, 93(2): 119 - 125
- 3 Markman JL, Shiao SL. Impact of the immune system and immunotherapy in colorectal cancer[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2015, 6(2): 208 - 223
- 4 Rock KL, Reits E, Neefjes J. Present yourself! By MHC class I and MHC class II molecules[J]. *Trends Immunol*, 2016, 37(11): 724 - 737
- 5 Ono M, Tsuda H, Shimizu C, *et al.* Tumor - infiltrating lymphocytes are correlated with response to neoadjuvant chemotherapy in triple - negative breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 132(3): 793 - 805
- 6 Bahl S, Roses RE, Sharma A, *et al.* Asymptomatic changes in cardiac function can occur in ductal carcinoma - in - situ patients following treatment with HER - 2/ neu - pulsed dendritic cell vaccines[J]. *Am J Surg*, 2009, 198(4): 488 - 494
- 7 张欢, 吴斌. 乳腺癌免疫治疗的研究进展[J/CD]. *中华乳腺病杂志: 电子版*, 2015, 9(4): 264 - 269

- 8 Wiedermann U, Wiltshcke C, Jasinska J, *et al.* A virosomal formulated Her-2/neu multi-peptide vaccine induces Her-2/neu-specific immune responses in patients with metastatic breast cancer: a phase I study[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 119(3): 673-683
- 9 Pichinuk E, Benhar I, Jacobi O, *et al.* Antibody targeting of cell-bound MUC1 SEA domain kills tumor cells[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(13): 3324-3336
- 10 张佳楠, 吴昌平, 蒋敬庭. 三阴乳腺癌的免疫治疗研究进展[J]. *中国医药生物技术*, 2015, 10(4): 306-308
- 11 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
- 12 Takahashi R, Toh U, Iwakuma N, *et al.* Feasibility study of personalized peptide vaccination for metastatic recurrent triple-negative breast cancer patients[J]. *Breast Cancer Res*, 2014, 16(4): 70
- 13 Rosenblatt J, Vasir B, Uhl L, *et al.* Vaccination with dendritic cell/tumor fusion cells results in cellular and humoral antitumor immune responses in patients with multiple myeloma[J]. *Blood*, 2011, 117(2): 393-402
- 14 许标波, 贺毅憬, 王韦力, 等. 肿瘤免疫检查点抑制剂临床治疗的研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2016, 21(2): 218-224
- 15 Loi S, Dushyanthen S, Beavis PA, *et al.* RAS/MAPK Activation is associated with reduced tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer: therapeutic cooperation between MEK and PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(6): 1499-1509
- 16 Nanda R, Chow LQ, Dees EC, *et al.* Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: phase 1b KEY-NOTE-012 study[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(21): 2460-2467
- 17 Pan K, Guan XX, Li YQ, *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
- 18 Wang X, Ren J, Zhang J, *et al.* Prospective study of cyclophosphamide, thiotepa, carboplatin combined with adoptive DC-CIK followed by metronomic cyclophosphamide therapy as salvage treatment for triple negative metastatic breast cancers patients(aged <45)[J]. *Clin Transl Oncol*, 2016, 18(1): 82-87
- 19 Hong CC, Yao S, Mc Cann SE, *et al.* Pretreatment levels of circulating Th1 and Th2 cytokines, and their ratios, are associated with ER-negative and triple negative breast cancers[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 139(2): 477-488
- 20 Slichter SJ, Bolgiano D, Corson J, *et al.* Extended storage of platelet-rich plasma-prepared platelet concentrates in plasma or plasma-lyte[J]. *Transfusion*, 2010, 50(10): 2199-2209
- 21 Seo AN, Lee HJ, Kim EJ, *et al.* Tumor-infiltrating CD8⁺ lymphocytes as an independent predictive factor for pathological complete response to primary systemic therapy in breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(10): 2705-2713
- 22 Ali HR, Provenzano E, Dawson SJ, *et al.* Association between CD8⁺ T-cell infiltration and breast cancer survival in 12,439 patients[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(8): 1536-1543
- 23 Demir L, Yigit S, Ellidokuz H, *et al.* Predictive and prognostic factors in locally advanced breast cancer: effect of intratumoral FOXP3⁺ Tregs[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2013, 30(8): 1047-1062
- 24 Iglesia MD, Vincent BG, Parker JS, *et al.* Prognostic B-cell signatures using m RNA-seq in patients with subtype-specific breast and ovarian cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(14): 3818-3829
- 25 Laoui D, Movahedi K, Van Overmeire E, *et al.* Tumor-associated macrophages in breast cancer: distinct subsets, distinct functions[J]. *Int J Dev Biol*, 2011, 55(7): 861-867
- 26 任莉莉, 邓春艳, 蒋锦杏, 等. 细胞免疫治疗对乳腺癌患者 Treg 细胞表达的影响[J]. *山西医科大学学报*, 2015, 46(7): 672-675
- 27 刘卫国. 免疫治疗对乳腺癌患者术后免疫功能和生存状况的影响[J]. *中国现代普通外科进展*, 2015, 18(3): 189-195
- 28 Bonneville M, O'Brien RL, Born WK. Gammadelta T cell effector functions: a blend of innate programming and acquired plasticity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(7): 467-478
- 29 杨丽, 刘志跃. $\gamma\delta$ T 细胞在肿瘤免疫治疗中的研究[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2017, 17(52): 91-93
- 30 Paul S, Lal G. Regulatory and effector functions of gammadelta T cells and their therapeutic potential in adoptive cellular therapy for cancer[J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(5): 976-985

(收稿日期: 2020-05-01)

(修回日期: 2020-05-08)

(接第 50 页)

- 10 Akatsu Y, Takahashi N, Yoshimatsu Y, *et al.* Fibroblast growth factor signals regulate transforming growth factor- β -induced endothelial-to-myofibroblast transition of tumor endothelial cells via Elk1[J]. *Mol Oncol*, 2019, 13(8): 1706-1724
- 11 Ciszewski WM, Sobierajska K, Wawro ME, *et al.* The ILK-MMP9-MRTF axis is crucial for EndMT differentiation of endothelial cells in a tumor microenvironment[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2017, 1864(12): 2283-2296
- 12 Tang YA, Chen YF, Bao Y, *et al.* Hypoxic tumor microenvironment activates GLI2 via HIF-1 α and TGF- β 2 to promote chemoresistance in colorectal cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(26): E5990-E5999
- 13 Yu S, Xia S, Yang D, *et al.* Androgen receptor in human prostate cancer-associated fibroblasts promotes prostate cancer epithelial cell growth and invasion[J]. *Med Oncol*, 2013, 30(3): 674

(收稿日期: 2020-04-07)

(修回日期: 2020-04-13)