

· 综述 ·

程序性死亡配体 1 在三阴性乳腺癌中的研究进展

黄晓嘉 唐海林 谢小明

【摘要】 乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤,三阴性乳腺癌(TNBC)侵袭性强,转移率高,预后差。程序性死亡配体 1(PDL1)在介导肿瘤细胞免疫逃逸中起着重要作用,其在 TNBC 中的研究也不断深入。笔者对 TNBC 中 PDL1 的表达、调控、治疗等方面的研究进展作一综述,以期为 TNBC 的治疗提供新的思路。

【关键词】 乳腺肿瘤; 免疫疗法; 受体, erbB-2

【中图分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

程序性死亡配体 1(programmed death ligand 1, PDL1)是程序性死亡因子 1(programmed cell death 1, PD1)的配体之一,在多种肿瘤细胞以及免疫细胞表面表达。通过与 PD1 结合, PDL1 抑制 T 细胞迁移、增殖及细胞毒性介质的分泌,限制其对肿瘤细胞的杀伤作用。PDL1 在多种肿瘤中高表达,通过阻断 PDL1 可增强抗肿瘤免疫。乳腺癌是全球女性常见的恶性疾病,严重危害女性健康。三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)由于缺乏特异性治疗靶点,至今尚未发现有效治疗的药物,其预后仍不理想。抗 PDL1/PD1 药物的出现为 TNBC 的治疗带来了希望。笔者就 PDL1 在 TNBC 中的研究进展作一综述。

一、肿瘤免疫治疗概况

肿瘤免疫治疗是近年发展起来的一种新的治疗方法,通过激发、调动机体的免疫功能,增强机体的抗肿瘤能力,达到控制和杀灭肿瘤细胞的目的,发挥抗肿瘤的效应。随着对机体抗肿瘤免疫和肿瘤免疫逃逸机制的逐步认识,以及免疫治疗新靶点和新途径的不断发现,免疫治疗不断取得重大进展,已逐步成为肿瘤综合治疗的一个重要手段^[1-2]。

肿瘤免疫治疗可分为主动免疫治疗和被动免疫治疗。主动免疫治疗即利用肿瘤疫苗模拟肿瘤抗原,作为抗原替代物来激活机体对肿瘤的免疫效应,直接或间接促进机体产生特异性抗肿瘤免疫反应。被动免疫治疗主要包括单克隆抗体、过继性免疫细胞、细胞因子等治疗方法。单克隆抗体治疗是通过给予针对肿瘤抗原的特异性抗体,激发机体针对肿瘤细胞的免疫应答。过继性免疫细胞治疗是将免疫细胞分离、扩增,以细胞因子诱导后再回输到患者体内,以增加患者的免疫细胞数量,增强其功能。细胞因子治疗则是将细胞因子直接注入人体,同样起到增强免疫细胞抗肿瘤的功能^[3]。与传统治疗方法相比,肿瘤免疫治疗优势明显。其中,肿瘤免疫相关单克隆抗体和肿瘤疫苗不良反应少,特异性强,具备良好的应用前景。

近年来,对免疫检查点(immune checkpoints)的研究不断深入。免疫检查点即存在于免疫系统中的抑制性信号通路,参与调节机体免疫反应的持续性和强度,维持自身免疫

耐受,避免组织损伤。在 T 细胞活化过程中的一些关键性负性调节分子的功能失调是肿瘤免疫耐受和免疫逃逸的重要机制。对免疫检查点的抑制能逆转肿瘤微环境的免疫抑制状态,增强机体对肿瘤细胞的清除功能。目前发现的免疫检查点包括细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)、PD1、BT 淋巴细胞衰减蛋白(B and T lymphocyte attenuator, BTLA)、淋巴细胞激活基因 3(lymphocyte activation gene 3, LAG3)等。FDA 批准的免疫检查点抑制剂——针对 CTLA-4 的单克隆抗体 ipilimumab 被用于黑色素瘤的治疗,之后不断有新的调控免疫检查点的药物出现^[4]。其中,最受关注的是针对免疫检查点 PD1 及其配体 PDL1 的单克隆抗体^[5]。PDL1/PD1 相关免疫治疗已成为多种肿瘤免疫靶向治疗的一个研究热点^[6]。

二、PDL1

PDL1 是 PD1 的配体之一,在多种肿瘤细胞以及免疫细胞例如 T 细胞、B 细胞、树突状细胞表面表达。肿瘤细胞通过高表达 PDL1,与肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)表面的受体 PD1 结合后,向 TILs 传递免疫抑制信号,抑制 T 细胞迁移、增殖及细胞毒性介质的分泌,诱导 T 细胞耗竭,限制其对肿瘤细胞的杀伤作用,从而实现免疫逃逸。阻断 PDL1 与其受体 PD1 的结合,有望逆转免疫逃逸,增强抗肿瘤免疫,抑制肿瘤进展^[7]。PDL1/PD1 靶向免疫疗法在多种肿瘤的临床试验中均显示有效,提示 PDL1/PD1 通路在肿瘤进展中发挥重要作用,通过抑制 PDL1/PD1 通路,有望改善肿瘤患者的预后^[8-11]。抗 PDL1/PD1 药物的出现,可能成为 TNBC 治疗的新突破。

三、PDL1 的检测

检测 PDL1 在肿瘤中的表达情况,可预测患者对抗 PDL1/PD1 单克隆抗体治疗的反应性,筛选出合适的患者给予免疫治疗,以减少不必要的资源浪费和过度治疗^[12]。Garon 等^[13]发现,当 PD1 单克隆抗体 pembrolizumab 用于治疗非小细胞肺癌时, PDL1 在肿瘤细胞中的表达>50% 与其疗效的提高相关。目前临床上最常用的检测患者肿瘤中 PDL1 表达水平的方法是免疫组织化学法(immunohistochemistry, IHC),具有方法简便、耗时少、费用低、可视化等优点。但近年来,这一做法逐渐引起了医师们对其可靠性及重复性的怀疑。首先,是组织的取材问题。研究表明,术前活组织检查标本与手术切除组织标本的 PDL1 表达差异性很大,相比术中切除的大体标本,活组织检查标本大大低估了 PDL1 的阳

性率^[14]。由于 PDL1 在肿瘤内的局灶性表达、遗传异质性^[15]及多种复杂因素对 PDL1 表达的影响,单凭常规诊断性活组织检查来评估患者的 PDL1 表达水平极有可能得到一个假阴性的结果,导致对患者 PDL1 靶向治疗敏感性的错误判断。其次,是检测试剂的选择问题。至今还没有一个检测 PDL1 的标准化抗体,不同研究者使用的检测抗体来源不同,结合的抗原表位不同,就算是同一份样本也可能出现截然不同结果。由于使用的 PDL1 抗体不同,一个临床试验得到的有效抗体用于其他人群上可能不一定有效^[16]。最后,是阳性阈值的设定问题。到底该怎么判断 PDL1 的阳性结果,有多少肿瘤细胞或 TILs 表达 PDL1 才判定为阳性,至今仍无统一标准^[17]。

研究者比较了 IHC 及定量免疫荧光(quantitative immunofluorescence, QIF)对 PDL1 表达水平检测效果的差异,结果显示 IHC 检测结果的一致性、重复性较 QIF 差, QIF 对 PDL1 表达水平的判读更加客观^[16]。除了检测 PDL1 的蛋白表达水平,也可检测肿瘤中 PDL1 的 mRNA 水平。Schalper 等^[18]使用一种新型的 RNA 检测技术 RNAScope 检测了 636 例 I ~ III 期乳腺癌患者 PDL1 的 mRNA 水平。研究者在激素受体阳性、HER-2 阴性的转移性乳腺癌患者中成功检测到循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)表面的 PDL1 表达^[19]。若将此技术进一步发展、推广,则可能提供一种无创性 PDL1 检测方法,即液体活组织检查,在未来的临床试验中用于 PDL1/PD1 免疫疗法患者的入组筛选及治疗效果监测。

四、PDL1 的调控

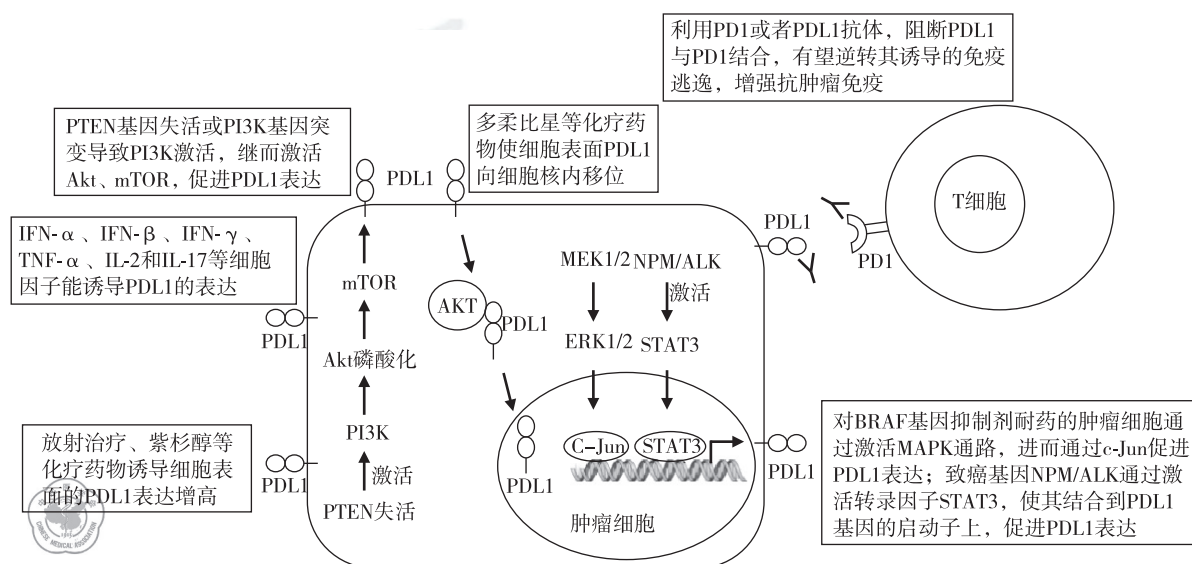
PDL1 在免疫细胞表面的表达比较恒定,在肿瘤细胞表面的表达却非常复杂,除了受干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ) 影响之外,还受信号通路、化疗、放射治疗等因素的影响(图 1)。在间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)阳性的 T 细胞淋巴瘤中,致癌基因 NPM/ALK 通过激

活转录因子信号传导与转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3),使其结合到 PDL1 基因的启动子上,来促进 PDL1 的表达,进一步促进免疫抑制^[20]。在乳腺癌和前列腺癌中,PTEN 基因失活或 PI3K 基因突变导致 PI3K 激活,继而激活下游通路 Akt、mTOR,再通过一种核糖体 S6 激酶 1 依赖的模式促进 PDL1 的转录和蛋白表达,使得肿瘤细胞逃离免疫监视,产生免疫抵抗^[21]。在黑色素瘤中,对 BRAF 基因抑制剂耐受的肿瘤细胞通过激活 MAPK 通路,进而通过 c-Jun 和 STAT3 通路,促进 PDL1 的表达^[22]。

除了以上信号通路对 PDL1 的调控之外,肿瘤的干预治疗也能影响肿瘤细胞的 PDL1 表达。Ghebeh 等^[23]发现在使用多柔比星等化疗药物治疗乳腺癌之后,乳腺癌细胞表面的 PDL1 表达降低了,而细胞核内的 PDL1 表达则增高,这可能是肿瘤细胞发生化疗耐药、抗凋亡的一种机制,因为抑制 PDL1 之后,多柔比星导致的细胞凋亡增加了。然而, Peng 等^[24]报道紫杉醇等化疗药物能通过 NF- κ B 通路介导卵巢癌细胞表面 PDL1 的表达上调,抑制 T 细胞功能,导致免疫逃逸,联合紫杉醇和抗 PDL1/PD1 通路药物能延长患者生存。除了化疗药物,放射治疗同样也影响 PDL1 的表达。在转移性黑色素瘤中,对放射治疗耐受的细胞表面的 PDL1 表达增高,导致 TILs 耗竭,引起治疗抵抗,若在放射治疗的同时,增加对 PDL1/PD1 通路的抑制,则能逆转 T 细胞耗竭,促进 T 细胞增殖^[25]。这说明在运用化疗、放射治疗的同时,也需要同时抑制 PDL1/PD1 通路,以减少肿瘤细胞的免疫抵抗,提高治疗效果,改善患者预后。

五、PDL1 在乳腺癌中的表达与意义

与正常乳腺组织相比, PDL1 在多数乳腺癌,特别是在 TNBC 组织中表达增高^[16,24-29](表 1)。Gatalica 等^[28]检测了 116 例乳腺癌组织,发现 PDL1 在 45% 的乳腺癌及 59% 的 TNBC 中表达。PDL1 的高表达往往与不良的预后因素有关。研究显示, PDL1 在乳腺癌中的高表达与更大的肿瘤、更高的



注: PTEN 是指人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因;PI3K 是指磷脂酰肌醇-3 激酶;Akt 是指蛋白激酶 B;mTOR 是指哺乳动物雷帕霉素靶蛋白;PDL1 是指程序性死亡配体 1;PD1 是指程序性死亡因子 1;IFN- α / β / γ 是指干扰素 α / β / γ ;TNF α 是指肿瘤坏死因子 α ;IL-2/17 是指白介素 2/17;MAPK 是指丝裂原活化蛋白激酶;MEK1/2 是指丝裂原活化蛋白激酶激酶 1/2;ERK1/2 是指细胞外调节蛋白激酶 1/2;c-Jun 是指原癌基因 c-Jun;NPM 是指核仁磷酸蛋白;ALK 是指间变性淋巴瘤激酶;STAT3 是指信号传导与转录激活因子 3

图 1 PDL1 的调控示意图

肿瘤级别、ER 阴性、PR 阴性、HER-2 阳性状态、细胞增殖等指标有关,还与更多的 TILs 有关^[18,29-30]。Muenst 等^[31]利用 IHC 检测了 650 例乳腺癌组织芯片,发现高表达 PDL1 的乳腺癌患者的 OS 明显缩短。另有研究显示 PDL1 的表达与延长的无复发生存期相关^[18]。在 TNBC 患者中,高表达 PDL1 还与无转移生存、特异性总生存有关,且 PDL1 表达水平越高,对化疗的反应性就越高^[30]。PDL1 作为一个独立的预后因素,其对乳腺癌的预后指示意义并不明了,可能由检测方法、样本差异性等多种因素导致,但 PDL1 与不良预后因素有关。同时,高表达 PDL1 的肿瘤往往伴随着 PD1 阳性 TILs 的浸润,PD1 阳性 TILs 的出现同样与显著缩短的 OS 相关,预示着乳腺癌患者的不良预后^[32-33]。这表明,PDL1/PD1 在乳腺癌中,特别是 TNBC 中高表达,PDL1/PD1 通路可作为治疗 TNBC 的新靶点。

表 1 PDL1 在乳腺癌中的表达情况

检测水平	PDL1 阳性率	参考文献
mRNA	55.7% (98/176), 59.8% (201/336)	[16]
mRNA	37.5% 炎性乳腺癌 (42/112), 27.8% 非炎性乳腺癌 (54/194)	[27]
mRNA	19.7% (1 076/5 454)	[28]
蛋白	23.4% (152/650)	[29]
蛋白	64.0% (细胞膜)、80.0% (细胞质)	[24]
蛋白	19.0% 三阴性乳腺癌 (20/105)	[25]
蛋白	44.8% (52/116, 总体), 58.5% (31/53, 三阴性乳腺癌)	[26]

注:PDL1 是指程序性死亡配体 1

六、PDL1 治疗乳腺癌相关进展

高表达 PDL1、伴随 PD1 阳性的 TILs 等因素提示肿瘤及其微环境中具有 PDL1/PD1 治疗的靶点,患者可能是 PDL1/PD1 免疫疗法的候选者^[8-9,12,34-35]。目前,乳腺癌的治疗方法主要包括手术、放射治疗、化疗、内分泌治疗、靶向治疗等。TNBC 患者由于缺乏特异性治疗靶点,仍无特异、有效的治疗方法,其预后仍不理想。PDL1 的出现有望成为 TNBC 治疗的新靶标^[6]。2015 年,美国癌症研究协会(American Association for Cancer Research, AACR)报道了转移性 TNBC 女性患者的 1 期临床试验,针对 PDL1 的单克隆抗体 atezolizumab 安全、可耐受,且显示出持续的抗肿瘤效果^[36]。除了 PDL1/PD1 抗体单独使用之外,还有临床试验将其与其他免疫靶点药物联用以增强其抗肿瘤效应,如 CTLA-4 单克隆抗体 ipilimumab^[37]。CTLA-4 单克隆抗体能阻断负性共刺激信号,促进肿瘤特异性 T 细胞的激活和增殖,阻止其失能;PD1 和 PDL1 的单克隆抗体则通过对 PD1/PDL1 轴的抑制,逆转肿瘤微环境的免疫抑制状态。与 CTLA-4 单克隆抗体相比,PD1 和 PDL1 单克隆抗体使用时出现的不良反应较轻,耐受性较好,相对较安全。正因如此,还有将 PDL1 抗体与化疗药物联用,如 atezolizumab 与白蛋白结合紫杉醇(abraxane)联合治疗 TNBC, MEDI4736(durvalumab)与依鲁替尼(ibrutinib)联合用于 TNBC 等。当前几项用于 TNBC 治疗的 PDL1/PD1 单克隆抗体的临床试验正在进行中(表 2)。

表 2 与 PDL1/PD1 单克隆抗体相关的三阴性乳腺癌临床试验

编号	药名	作用靶点	分期
NCT02622074	Pembrolizumab	PD1	1 期临床试验
NCT02644369	Pembrolizumab	PD1	2 期临床试验
NCT02447003	Pembrolizumab	PD1	2 期临床试验
NCT02555657	Pembrolizumab	PD1	3 期临床试验
NCT02403271	MEDI4736	PDL1	1/2 期临床试验
NCT02484404	MEDI4736	PDL1	1/2 期临床试验
NCT02530489	Atezolizumab	PDL1	2 期临床试验
NCT02620280	Atezolizumab	PDL1	3 期临床试验
NCT02425891	Atezolizumab	PDL1	3 期临床试验

注:PDL1 是指程序性死亡配体 1;PD1 是指程序性死亡因子 1

七、结语

在过去的几十年间,乳腺癌的治疗有了显著的进步,乳腺癌病死率明显下降,患者的生活质量也明显提高。但对于大多数 TNBC 患者的预后仍然不乐观。寻找 TNBC 特异性治疗靶点是延长 TNBC 患者生存时间和改善其生活质量的关键。PDL1/PD1 通路是当前肿瘤免疫治疗的研究热点,虽然目前 PDL1/PD1 免疫靶向药物还没有通过 FDA 审批用于治疗 TNBC,但是临床试验中也不断出现振奋人心的结果。笔者相信在不久的将来,PDL1/PD1 免疫靶向药物也将用于 TNBC 患者的治疗当中。

尽管如此,仍有几个问题值得进一步探讨:(1)PDL1 的检测方法、取材的大小、数量、结果判断等标准需要进一步完善,只有这样,才能正确判断 PDL1 的表达情况,才能选择合适的患者,做到既不发生资源浪费、过度治疗,也不会使患者错失治疗机会。(2)新靶点发现。近来陆续发现了 B7 家族中除了 PDL1/PD1 外的其他新成员,可能成为肿瘤免疫治疗的新靶点,如 PD1 的另一个配体 PDL2,也在 TNBC 中表达,可能是抗 PD1 抗体对 PDL1 阴性表达的患者有效的原因^[38];B7-H3 和 B7-H4 同样是发挥免疫抑制功能的分子,在肿瘤细胞也有表达,可能成为肿瘤免疫治疗的新靶点,但其具体生理功能仍不清楚^[4]。(3)PDL1/PD1 免疫靶向治疗的精准度和不良反应。如何使 PDL1/PD1 通路药物在治疗过程中局限于肿瘤细胞,减少对自身免疫功能的影响,也是需要重视的问题。随着研究的逐步深入,免疫治疗将成为肿瘤综合治疗中必不可少的方法。

参考文献

- [1] Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion[J]. Science, 2011, 331(6024): 1565-1570.
- [2] Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy[J]. Science, 2013, 342(6165): 1432-1433.
- [3] 张立煌, 王青青. 恶性肿瘤免疫治疗的现状及展望[J]. 浙江大学学报(医学版), 2010, 39(4): 339-344.
- [4] Mahoney KM, Rennert PD, Freeman GJ. Combination cancer immunotherapy and new immunomodulatory targets[J]. Nat Rev Drug Discov, 2015, 14(8): 561-584.
- [5] Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1[J]. N Engl J Med,

- 2012, 366(26): 2517-2519.
- [6] Hasan A, Ghebeh H, Lehe C, et al. Therapeutic targeting of B7-H1 in breast cancer [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2011, 15 (10): 1211-1225.
- [7] Nguyen LT, Ohashi PS. Clinical blockade of PD1 and LAG3-potential mechanisms of action[J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(1): 45-56.
- [8] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2443-2454.
- [9] Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2455-2465.
- [10] Reiss KA, Forde PM, Brahmer JR. Harnessing the power of the immune system via blockade of PD-1 and PD-L1: a promising new anticancer strategy[J]. *Immunotherapy*, 2014, 6(4): 459-475.
- [11] Powles T, Eder JP, Fine GD, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer[J]. *Nature*, 2014, 515(7528): 558-562.
- [12] Taube JM, Klein A, Brahmer JR, et al. Association of PD-1, PD-L1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(19): 5064-5074.
- [13] Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (21): 2018-2028.
- [14] Ilie M, Long-Mira E, Bence C, et al. Comparative study of the PD-L1 status between surgically resected specimens and matched biopsies of NSCLC patients reveal major discordances: a potential issue for anti-PD-L1 therapeutic strategies[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(1): 147-153.
- [15] Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(10): 883-892.
- [16] McLaughlin J, Han G, Schalper KA, et al. Quantitative assessment of the heterogeneity of PD-L1 expression in non-small-cell lung cancer [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(1): 46-54.
- [17] Ilie M, Hofman V, Dietel M, et al. Assessment of the PD-L1 status by immunohistochemistry: challenges and perspectives for therapeutic strategies in lung cancer patients[J]. *Virchows Arch*, 2016.
- [18] Schalper KA, Velcheti V, Carvajal D, et al. In situ tumor PD-L1 mRNA expression is associated with increased TILs and better outcome in breast carcinomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20 (10): 2773-2782.
- [19] Mazel M, Jacot W, Pantel K, et al. Frequent expression of PD-L1 on circulating breast cancer cells [J]. *Mol Oncol*, 2015, 9 (9): 1773-1782.
- [20] Marzec M, Zhang Q, Goradia A, et al. Oncogenic kinase NPM/ALK induces through STAT3 expression of immunosuppressive protein CD274 (PD-L1, B7-H1)[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(52): 20 852-20 857.
- [21] Crane CA, Panner A, Murray JC, et al. PI(3) kinase is associated with a mechanism of immunoresistance in breast and prostate cancer [J]. *Oncogene*, 2009, 28(2): 306-312.
- [22] Jiang X, Zhou J, Giobbie-Hurder A, et al. The activation of MAPK in melanoma cells resistant to BRAF inhibition promotes PD-L1 expression that is reversible by MEK and PI3K inhibition[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(3): 598-609.
- [23] Ghebeh H, Lehe C, Barhoush E, et al. Doxorubicin downregulates cell surface B7-H1 expression and upregulates its nuclear expression in breast cancer cells: role of B7-H1 as an anti-apoptotic molecule[J]. *Breast Cancer Res*, 2010, 12(4): R48.
- [24] Peng J, Hamanishi J, Matsumura N, et al. Chemotherapy induces programmed cell death-ligand 1 overexpression via the nuclear factor-kappaB to foster an immunosuppressive tumor microenvironment in ovarian cancer[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(23): 5034-5045.
- [25] Twyman-Saint Victor C, Rech AJ, Maity A, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer[J]. *Nature*, 2015, 520(7547): 373-377.
- [26] Beckers RK, Selinger CI, Vilain R, et al. PDL1 expression in triple-negative breast cancer is associated with tumour-infiltrating lymphocytes and improved outcome[J]. *Histopathology*, 2015, 48: S146-S147.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] Bertucci F, Finetti P, Colpaert C, et al. PDL1 expression in inflammatory breast cancer is frequent and predicts for the pathological response to chemotherapy [J]. *Oncotarget*, 2015, 6 (15): 13 506-13 519.
- [30] Sabatier R, Finetti P, Mamessier E, et al. Prognostic and predictive value of PDL1 expression in breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(7): 5449-5464.
- [31] Muenst S, Schaerli 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.
- [32] Muenst S, Soysal SD, Gao F, et al. The presence of programmed death 1 (PD-1)-positive tumor-infiltrating lymphocytes is associated with poor prognosis in human breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 139(3): 667-676.
- [33] Sun S, Fei X, Mao Y, et al. PD-1 (+) immune cell infiltration inversely correlates with survival of operable breast cancer patients[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2014, 63(4): 395-406.
- [34] Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients [J]. *Nature*, 2014, 515(7528): 563-567.
- [35] Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance[J]. *Nature*, 2014, 515(7528): 568-571.
- [36] Gibson J. Anti-PD-L1 for metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(6): e264.
- [37] Ott PA, Hodi FS, Robert C. CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(19): 5300-5309.
- [38] Kerr KM, Hirsch FR. Programmed death ligand-1 immunohistochemistry: friend or foe? [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2016, 140(4): 326-331.

(收稿日期:2016-03-08)

(本文编辑:刘军兰)