PD-L1/PD-1 在三阴性乳腺癌中的研究进展

张　蝶，高雅茹，刘　丽，袁　夏，贾婷婷，王之颖，曾海荣，王旭慧，王　玮，袁　易
（上海中医药大学附属普陀医院，上海 200062）

摘　要：程序性死亡受体 1（PD-1）及其配体（PD-L1）的免疫检查点阻滞疗法在多种实体瘤的治疗中疗效显著。三阴性乳腺癌以侵袭力强、预后差、复发风险高为临床特点。由于基因组不稳定和较高的突变率，三阴性乳腺癌的新抗原和免疫原性增加较快，目前缺乏明确的治疗靶点。与其他亚型的乳腺癌相比，PD-L1 在三阴性乳腺癌中的表达偏高，这也预示着 PD-1、PD-L1 可能是治疗三阴性乳腺癌的潜在靶点。全文总结三阴性乳腺癌中的 PD-1/PD-L1 的调控机制和相关抗癌药物的临床研究，以期为治疗三阴性乳腺癌提供新的方法与思路。
主题词：三阴性乳腺癌；PD-1；PD-L1；免疫疗法
中图分类号：R737.9　　文献标识码：A　　文章编号：1671-170X（2019）11-0947-05
doi：10.11735/j.issn.1671-170X.2019.11.B004

Advances on PD-1/PD-L1 in Triple-Negative Breast Cancer

ZHANG Die，GAO Ya-ru，LIU Li，YUAN Xia，JIA Ting-ting，WANG Zhi-ying，ZENG Hai-rong，WANG Xu-hui，WANG Wei，YUAN Yi
（*Putuo Hospital，Shanghai University of Traditional Chinese Medicine，Shanghai* 200062，*China*）

Abstract：Immune checkpoint blockade therapies(ICBTs) targeting programmed cell death-1(PD-1) and its ligand programmed death ligand-1(PD-L1) have shown great therapeutic efficacy in a variety of solid malignant tumors. Triple negative breast cancer(TNBC) is characterized by strong invasiveness，poor prognosis and high risk of recurrence. Due to genomic instability and high mutation rate with emerging new antigens，there have been no clear targets for TNBC therapy. The expression of PD-L1 in TNBC is higher than other subtypes of breast cancer，indicating that PD-1，PD-L1 might be a potential target for the treatment of TNBC. This article summarizes the regulatory mechanisms of PD-1 and PD-L1 in TNBC and clinical trials of related drugs，to provide insights on new methods and ideas for the treatment of TNBC.
Subject words：triple negative breast cancer；PD-1；PD-L1；immunotherapy

乳腺癌是临床上比较常见的恶性肿瘤[1]，按分子分型可以分为 Luminal A 型、Her-2 过表达型、Normal-like 型和三阴性乳腺癌（triple negative breast cancer，TNBC）。TNBC 分型特点为雌激素受体（ER）、孕激素受体（PR）和原癌基因 Her-2 均为阴性[2]。一方面，由于其激素受体和 Her-2 都是阴性，内分泌治疗和 Her-2 靶向治疗收效甚微，一般只能靠化疗药物治疗。目前批准 TNBC 化疗药物仅限于蒽环类、紫杉烷类和抗代谢药物[3]，但是这些药物的毒副作用及耐药性使其临床应用受限；另一方面，与其他亚型相比，TNBC 发展迅速，容易转移和复发，恶性程度高。由于具有较高的基因组不稳定性和较高的突变率，TNBC 中新抗原和免疫原性易增加[4,5]，导致在临床上缺乏最佳分子治疗靶点。因此，寻找针对 TNBC 的新治疗方法显得尤为重要。

1　免疫抑制疗法

正常情况下，人体通过正性免疫调节来清除体内的病原微生物和坏死细胞，通过负性调节机制来避免自身免疫系统疾病的发生。负性调控共刺激分子通常被称为免疫检查点，程序性死亡受体（programmed cell death 1，PD-1）及其配体（programmed

基金项目：国家自然科学基金（81703882）
通信作者：袁易，主任药师，硕士生导师，硕士；上海中医药大学附属普陀医院药学部，上海市普陀区兰溪路 164 号（200062）；E-mail：yuanyi0625@163.com；王玮，药师，博士；上海中医药大学附属普陀医院药学部，上海市普陀区兰溪路 164 号（200062）；E-mail：blueseawang wei@126.com
收稿日期：2019-01-07；修回日期：2019-02-23

death ligand-1,PD-L1)是其中重要的一种。在肿瘤微环境中，肿瘤细胞和肿瘤相关抗原提呈细胞(antigen-presenting cell,APCs)高表达的 PD-L1,可与肿瘤浸润淋巴细胞表面的 PD-1 分子结合，抑制淋巴细胞的功能及细胞因子的释放,诱导淋巴细胞凋亡,促进白介素-10(IL-10)表达,进而抑制肿瘤抗原特异性 CD8+T 细胞的激活、增殖,最终导致肿瘤免疫逃逸的发生。

免疫抑制疗法通过切断负性调节通路，活化 T 细胞,激活人体的抗肿瘤免疫应答体系,从而达到靶向清除肿瘤细胞的作用,在黑色素瘤、食管癌、肾癌、非小细胞性肺癌中疗效显著。在 3916 例肿瘤样本中,免疫细胞中 PD-L1 表达率为 6%,肿瘤细胞表达率为 1.7%,在乳腺癌中,PD-L1(包括免疫细胞或肿瘤细胞)的表达率约为 6.3%,而在 TNBC 中,含 PD-L1 阳性免疫细胞的表达率增加至 19%。与其他亚型相比,TNBC 中 PD-L1 蛋白或 mRNA 表达水平均偏高[6]。Mittendorf EA 等[7]通过癌症基因组图谱(TCGA)RNA 测序,TNBC 中的 PD-L1 表达明显高于非 TNBC(P<0.001)。在 TNBC 中,免疫检查点 PD-L1 抑制剂 Pembrolizumab 联合化疗药物可明显提高乳腺癌辅助治疗中的病理完全反应率(pathological complete response,pCR)[8]。因此,抑制 PD-1 与 PD-L1 结合,避免肿瘤免疫逃逸,是治疗 TNBC 的一个潜在靶点。

2 PD-1 和 PD-L1 分子结构和功能

PD-1 是一种含 288 个氨基酸的蛋白质,由单个 N-末端免疫球蛋白可变区(IgV)样结构域组成,包括胞外结构域、疏水跨膜区和胞质区。胞质区含有 2 个酪氨酸残基，靠近 N 端的 1 个位于免疫受体酪氨酸抑制基序(immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif,ITIM)中,募集含有 SH2 结构域的磷酸酶,靠近 C 端的 1 个位于免疫受体酪氨酸转化基序(immunoreceptor tyrosine-based switch motif,ITSM)中[9]。在正常情况下,PD-1 能够抑制 T 淋巴细胞的功能,促进调节性 T 细胞(regulatory T cell,Treg)的生成,抑制炎性介质的释放,从而抑制自身免疫应答,防止自身免疫性疾病的发生。

PD-L1,也称为 B7-H1 或 CD274,属于 B7 家族共刺激分子,是一种 33kDa 的 1 型跨膜蛋白,由人染色体 9 上的 PDCDL1 基因编码，是 PD-1 的第一个功能特征性配体。PD-L1 与 PD-1 结合后,PD-1 胞质区 ITSM 构域中的酪氨酸发生磷酸化,募集 SHP-2 磷酸酶，使下游的脾酪氨酸激酶 (spleen tyosine kinase,Syk)和磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidyl inositol-3-kinase,PI3K)发生去磷酸化,从而传递抑制性信号[10]。

3 PD-1/PD-L1 检测方法

许多肿瘤标志物能有效地预测肿瘤发展状况,为临床制定治疗方案提供理论依据。例如 PD-L1、肿瘤突变负荷(TMB)、微卫星不稳定性(MSI)、错配修复缺陷(dMMR)、肿瘤新抗原负荷(TNB)、肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)、效应 T 细胞(Teff)、基因特征、T 细胞受体克隆性等。在临床工作中,通过免疫组织化学法(IHC)来评估肿瘤组织治疗前阳性 PD-L1 的表达有利于筛选患者,判断免疫抑制剂治疗的预后[11]。

PD-L1 可供检测的形式主要有两种：膜性形式(mPD-L1)和可溶性形式(sPD-L1)[12]。检测 PD-L1 方法主要有免疫组织化学技术、酶联免疫吸附测定、定量免疫荧光和流式细胞术等。免疫组化主要运用于 mPD-L1,而酶联免疫吸附测定则适用于 sPD-L1[13]。

肿瘤来源的外泌体在介导肿瘤免疫逃逸、侵袭、迁移和耐药性中起关键作用。PD-L1+外泌体可以直接与 PD-1 结合，将 PD-L1 递送至 PD-L1 阴性肿瘤细胞,然后导致 T 细胞耗竭。Theodoraki MN 等[14]通过使用珠子捕获血浆中肿瘤来源的外泌体，然后通过流式细胞术鉴定 PD-L1+外来体/珠子复合物。PD-L1 高外泌体可以抑制效应 T 细胞活化,但也可以通过抗 PD-L1 抗体逆转。

4 PD-1/PD-L1 在 TNBC 中表达调控机制

4.1 转录水平

在转录水平调控 PD-1/PD-L1,是指肿瘤细胞中的致癌基因信号通路失调、转录因子异常、染色体改变、基因扩增、炎性信号刺激等调控 PD-L1 的 mRNA 表达[15]。

Mittendorf EA 等发现在 TNBC 中,PTEN 减少会

导致 PI3K 信号通路活性的增加，敲除磷酸酶变体及张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog，PTEN)后 PD-L1 表达增加，而抑制 PI3K 信号通路能使 PD-L1 表达降低。在 TNBC 中，PTEN 是通过 PI3K 途径调节 PD-L1 的[7]。另有研究表明：TNBC 细胞中Ⅰ型磷脂酰肌醇 4-磷酸 5-激酶(PIPKIγ)通过激活 NF-κB 信号通路来调节 PD-L1 的表达[16]。

基因扩增(9p24.1)编码 PD-L1、PD-L2、JAK2，是许多癌症的潜在致癌驱动因素，但是这些通路的相互作用机制尚不明确。Chen MX 等[17]证明了在TNBC 中，IFN-γ 能通过激活 JAK2/STAT1 通路诱导 PD-L1 表达，9p24.1 扩增可以增强 PD-L1 对 IFN-γ/JAK/STAT 途径的敏感性。故而，在 9p24.1 富集的 TNBC 亚型中，JAK2 抑制剂能与其他免疫抑制剂发生协同作用。

Syntenin1 是一种参与癌症干细胞生长和存活的关键基因。研究表明 Syntenin1 能通过诱导 Tyr705 stat3 磷酸化上调 PD-L1[18]。与此同时，磷酸化 stat1-stat3 在细胞质中二聚化并易位至细胞核，在细胞核内与 PD-L1 启动子结合并诱导 PD-L1 表达[19]。

Loi 等[20]提出激活 Ras/MAPK 通路可以抑制 MHC-Ⅰ和 MHC-Ⅱ表达，TNBC 细胞可以通过激活 MAPK 途径规避抗原提呈，MEK 抑制剂能上调 TNBC 细胞中的细胞表面主要组织相容性复合物(MHC) 和 PD-L1 的表达，MHC 上调后可以通过抗原呈递来引发肿瘤细胞免疫介导的排斥，但是由于 PD-L1 协调上调而不能完全响应，因此，建议将 PD-L1 抑制剂与 MEK 抑制剂联合运用，以期获得更好的临床疗效。

4.2 转录后水平的调控

PD-L1 蛋白水平的调控包括 PD-L1 的糖基化、磷酸化、泛素化、去泛素化和溶酶体降解[21]。

糖基化对于蛋白质—蛋白质相互作用是重要的，例如配体和受体之间的相互作用，并经过翻译修饰后可影响蛋白质的活性[22]。糖基化的 PD-L1(PD-L1 的功能形式)能与 PD-1 结合，以抑制肿瘤微环境中的效应 T 细胞活性[23]。Shao B 等[24]证明了 2-脱氧葡萄糖下调内源性和细胞因子诱导的 PD-L1 的糖基化，同时能使 TNBC 中 PARPi 诱导的 PD-L1 蛋白去糖基化，降低细胞表面上 PD-1 与 PD-L1 的结合，逆转癌细胞对 PARPi 的耐药性，使癌细胞对 T 杀伤细胞重新敏感，从而大幅度提升了靶向治疗药物的有效率。

Li CW 等[23]研究表明糖原合酶激酶 3β(GSK3β)能与 PD-L1 相互作用并诱导 β-TrCP 对 PD-L1 的降解，PD-L1 的 N192、N200 和 N219 残基区域糖基化能拮抗 GSK3β 与 PD-L1 的相互作用，同时表皮生长因子(EGF)在 TNBC 中能抑制 GSK3β，稳定 PD-L1，从而增强了肿瘤免疫抑制[25]。此外，在 TNBC 中，β-1，3-N-乙酰葡糖胺基转移酶(B3GNT3)同样也参与了 PD-1 与 PD-L1 相互作用的过程，下调 B3GNT3 可以增强细胞毒性 T 细胞介导的抗肿瘤免疫。

基因组去稳定剂，例如放射和化学疗法，能诱导肿瘤细胞中的致死性 DNA 损伤。肿瘤组织中一旦 DNA 损伤激活，ATR 磷酸化其下游靶 Chk1 激酶，诱导细胞周期停滞，促进 DNA 修复，促进细胞存活。DNA 损伤能上调 PD-L1，且需要 ATR 参与，抑制或消耗 ATR 能降低 DNA 损伤诱导的 PD-L1 和 PD-L2。Sun LL 等[26]证明了 ATR 抑制剂介导的 PD-1 调节在转录后水平，依靠蛋白酶使 PD-L1 蛋白质去稳定化并削弱 PD-L1 / PD-1 相互作用而使癌细胞对 T 细胞杀伤敏感。

调节 PD-1、PD-L1 机制在转录水平和蛋白水平相互关联，相互影响，并不能完全分开。例如，Lim 等[27]发现巨噬细胞分泌的 TNF-α，能通过 NF-κB p65 诱导 CSN5 蛋白表达，使 TNBC 细胞中的 PD-L1 去泛素化，增强 PD-L1 的稳定性。

5 抗 PD-1/PD-L1 靶向药物

根据作用靶点不同，靶向药物主要分为两种，第一类为抗 PD-1 靶向药，主要有 Pembrolizumab、Nivolumab、Pidilizumab 等。第二类为抗 PD-L1 靶向药，主要有 Avelumab、Atezolizumab、Durvalumab 等[28]。到目前为止，FDA 批准上市的 PD-1 或 PD-L1 抑制剂共 5 个，分别是 O 药 (Nivolumab)、K 药(Pembrolizumab)，T 药 (Atezolizumab)、I 药(Durvalumab)、B 药(Avelumab)。百时美施贵宝 Nivolumab 药、信达公司生产的 PD-1 抗体信迪单抗已向中国食品药品监督管理总局提交了上市申请，其中 Nivolumab 药已于 2018 年 6 月份于国内上市。

5.1 抗 PD-1 靶向药物

Pembrolizumab 是一种高选择性人源化 IgG4-κmAb，是美国食品和药物管理局批准的第一种抗 PD-1 疗法[29]。Ayers M 等[30]通过人类肿瘤基因表达谱的大型数据库的分子谱分析了 16 000 个样本的数据，寻找 Pembrolizumab 的新适应证，结果表明，PD-1 抑制剂 Pembrolizumab 除了对现已知适应证（例如黑素瘤和非小细胞肺癌）有较好的疗效外，在先前未在临床中研究的适应证的如头颈癌、膀胱癌和 TNBC 中效果明显。

KEYNOTE-012（ClinicalTrials.gov 标识符号：NCT01848834）是一项多中心，非随机Ⅰb 期试验。通过静脉注射单剂量 Pembrolizumab（10mg/kg），每 2 周 1 次，用于晚期 PD-L1 阳性患者（基质中表达≥1），在 TNBC 队列中，给药剂量的中位数为 5（1~36），在可评估抗肿瘤活性的 27 例患者中，总反应率为 18.5%，中位反应时间为 17.9 周（范围 7.3~32.4 周），且尚未达到中位反应持续时间（范围 15.0 至≥47.3 周）。这对于经过大量预处理的晚期 TNBC 患者每 2 周给予 Pembrolizumab 提供了安全性指导[31]。

在第二阶段 KEYNOTE-086 研究的队列 A 中，Adams 等[32]评估了 Pembrolizumab 治疗转移性TNBC（mTNBC）的安全性和疗效，共募集 170 例女性患者，其中 PD-L1 阳性的患者占 61.8%，患者每 3 周静脉注射 Pembrolizumab 200 mg，持续 2 年。客观反应率（ORR）（95%CI）为 5.3%（2.7%~9.9%），在 PD-L1 阳性人群中为 5.7%（2.4%~12.2%）。有 103 例（60.6%）患者发生了治疗相关不良事件，无患者死亡。说明 Pembrolizumab 单一疗法在一部分 mTNBC 患者中具有持久的抗肿瘤活性和安全性。

5.2 抗 PD-L1 靶向药物

Avelumab 是一种 PD-L1 抑制剂，在一项Ⅰ期临床研究中（NCT01772004），收录 168 例均为晚期或乳腺癌转移患者，其中有 58 例 TNBC，在接受 Avelumab 10mg/kg 为期 2~50 周治疗后，TNBC 中 PD-L1 阳性患者的客观反应率（22.2%）高于整体人群（16.7%），表明 Avelumab 在部分乳腺癌患者中有较好的临床应用前景，其疗效与乳腺癌分型有关[33]。

在一项Ⅰb 期多中心研究中，Adams 等[34]评估 Atezolizumab 联合白蛋白结合型紫杉醇（nab-paclitaxel）在 mTNBC 中的疗效和安全性。招募了 33 例 mTNBC 的患者，同时静脉注射 Atezolizumab 和 Nab-paclitaxel（最少 4 个周期）。在随访 22.1~28.8 个月后，患者客观反应率为 39.4%，中位反应持续时间为 9.1 个月，疾病控制率为 51.5%，中位无进展生存期和总生存期分别为 5.5 个月（95%CI：5.1~7.7 个月）和 14.7 个月，无死亡病例发生。另有一项 Atezolizumab 联合白蛋白结合型紫杉醇（nab-paclitaxel）治疗 mTNBC 的Ⅲ期临床研究（NCT02425891），将招募的 mTNBC 患者按 1∶1 的比例随机分为两组，Atezolizumab 联合 nab-paclitaxel 治疗组和安慰剂加 nab-paclitaxel 治疗组，每组 451 例，三种药物均通过静脉输注，中位随访时间为 12.9 个月，使用 Atezolizumab 加 nab-紫杉醇治疗的中位无进展生存期为 7.2 个月，而安慰剂加 nab-紫杉醇为 5.5 个月，其中在 PD-L1 阳性亚组的肿瘤患者中，中位无进展生存期分别为 7.5 个月和 5.0 个月；Atezolizumab 加 nab-paclitaxel 的中位总生存期为 21.3 个月，安慰剂加 nab-paclitaxel 的中位总生存期为 17.6 个月，在 PD-L1 阳性亚组的肿瘤患者中，中位总生存期分别为 25.0 个月和 15.5 个月。不良反应率与药物已知安全性一致。上述研究表明：针对 TNBC，Atezolizumab 和 nab-paclitaxel 联合运用具有良好的安全性及抗瘤活性[35]。

PD-1/PD-L1 作为免疫抑制的靶点，在 TNBC 的治疗中显示了巨大的潜力。PD-L1 作为响应微环境刺激的细胞表面蛋白，能对细胞内外的刺激做出反应，代表癌症信号传导网络中的关键节点。在这种情况下，必须考虑到 PD-1/PD-L1 抑制剂的耐受剂量和时间。与此同时，靶向 PD-1/PD-L1 作为一种免疫抑制疗法，其影响免疫细胞的正常功能也不容忽视。目前 PD-1/PD-L1 抑制剂在肿瘤组织中的分布以及药代动力学研究知之甚少，如何提高其靶向性和有效性，降低副作用仍然是一个难题。

参考文献：

[1] Siegel RL，Miller KD，Jemal A. Cancer statistics，2018[J]. CA Cancer J Clin，2018，68(1)：7-30.

[2] Feng YX，Spezia M，Huang SF，et al. Breast cancer development and progression：risk factors，cancer stem cells，signaling pathways，genomics，and molecular pathogenesis[J]. Genes & Diseases，2018，5(2)：77-106.

[3] Gradishar WJ，Anderson BO，Balassanian R，et al. NCCN guidelines insights breast cancer，version 1.2017[J]. J Natl Compr Canc Netw，2017，15(4)：433-451.

[4] Safonov A,Jiang T,Bianchini G,et al. Immune gene expression is associated with genomic aberrations in breast cancer[J]. Cancer Res,2017,77(12):3317–3324.
[5] Vonderheide RH,Domchek SM,Clark AS,et al. Immunotherapy for breast cancer:what are we missing?[J]. Clin Cancer Res,2017,23(11):2640–2646.
[6] Ali HR,Glont SE,Blows FM,et al. PD-L1 protein expression in breast cancer is rare,enriched in basal-like tumours and associated with infiltrating lymphocytes[J]. Ann Oncol,2015,26(7):1488–1493.
[7] Mittendorf EA,Philips AV,Mericbernstam F,et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer[J]. Cancer Immunol Res,2014,2(4):361–370.
[8] ASCO 2017:I-SPY 2 trial:combination of pembrolizumab plus standard neoadjuvant therapyin high-risk breast cancer [EB/OL].http://www.ascopost.com/News/55733,2017–09–06.
[9] Boussiotis VA.Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway[J]. N Engl J Med,2016,375(18):1767–1778.
[10] Tong MT,Wang T,He WT,et al. Predictive biomarkers for tumor immune checkpoint blockade[J]. Cancer Manag Res,2018,10:4501–4507.
[11] Yang Q,Xu ZH,Zheng LP,et al. Multimodal detection of PD-L1:reasonable biomarkers for immune checkpoint inhibitor[J]. Am J Cancer Res,2018,8(9):1689–1696.
[12] JI YZ,Liu XL,Hou M. Level of soluble programmed death-ligand 1 in pleural effusion of lung cancer patients and its clinical significance[J]. Laboratory Medicine,2017,32(2):99–103.[冀玉珍,刘晓良,侯森,可溶性程序性死亡分子配体 1 在肺癌胸腔积液中的水平及临床意义[J].检验医学,2017,32(2):99–103.]
[13] Guo XJ,Chao H,Zhou JY,et al. Progress on the study of PD-L1 detection methods in non-small cell lung cancer[J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi,2019,22(1):40–44.[郭雪晶,曹赫,周建娅,等. PD-L1 检测方法在非小细胞肺癌的研究进展[J].中国肺癌杂志,2019,22(1):40–44.]
[14] Theodoraki MN,Yerneni SS,Hoffmann TK,et al. Clinical significance of PD-L1+ exosomes in plasma of head and neck cancer patients [J]. Clin Cancer Res,2018,24(4):896–905.
[15] Topalian SL,Taube JM,Anders RA,et al. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy[J]. Nat Rev Cancer,2016,16(5):275–287.
[16] Xue JL,Chen CH,Qi ML,et al. Type Iγ phosphatidylinositol phosphate kinase regulates PD-L1 expression by activating NF-κB[J].Oncotarget,2017,8(26):42414–42427.
[17] Chen MX,Pockaj B,Andreozzi M,et al. JAK2 and PD-L1 amplification enhance the dynamic expression of PD-L1 in triple-negative breast cancer[J]. Clin Breast Cancer,2018,18(5):e1205–e1215.
[18] Liu J,Yang YF,Wang HW,et al.Syntenin1/MDA-9 (SDCBP) induces immune evasion in triple-negative breast cancer by upregulating PD-L1[J]. Breast Cancer Res Treat,2018,171(2):345–357.
[19] Sasidharan NV,Toor SM,Ali BR,et al. Dual inhibition of STAT1 and STAT3 activation downregulates expression of PD-L1 in human breast cancer cells [J]. Expert Opin Ther Targets,2018,22(6):547–557.
[20] 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.
[21] Wang YT,Wang HB,Yao H,et al. Regulation of PD-L1:emerging routes for targeting tumor immune evasion[J]. Front Pharmacol,2018,9:536.
[22] Oliveira-Ferrer L,Legler K,Milde-Langosch K. Role of protein glycosylation in cancer metastasis [J]. Semin Cancer Biol,2017,44:141–152.
[23] Li CW,Lim SO,Chung EM,et al. Eradication of triple-negative breast cancer cells by targeting glycosylated PD-L1[J]. Cancer Cell,2018,33(2):187–201.
[24] Shao B,Li CW,Lim SO,et al. Deglycosylation of PD-L1 by 2-deoxyglucose reverses PARP inhibitor-induced immunosuppression in triple-negative breast cancer [J]. 2018,8(9):1837–1846.
[25] Li CW,Lim SO,Xia W,et al. Glycosylation and stabilization of programmed death ligand-1 suppresses T-cell activity[J].Nat Commun,2016,7:12632.
[26] Sun LL,Yang RY,Li CW,et al. Inhibition of ATR downregulates PD-L1 and sensitizes tumor cells to T cell-mediated killing[J]. Am J Cancer Res,2018,8(7):1307–1316.
[27] Lim SO,Li CW,Xia WY,et al. Deubiquitination and stabilization of PD-L1 by CSN5 [J]. Cancer Cell,2016,30(6):925–939.
[28] Jelinek T,Paiva B,Hajek R. Update on PD-1/PD-L1 inhibitors in multiple myeloma[J]. Front Immunol,2018,9:2431.
[29] Chen R,Tao YQ,Shan L,et al. The efficacy and safety of nivolumab,pembrolizumab,and atezolizumab in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. Discov Med,2018,26(143):155–166.
[30] Ayers M,Nebozhyn M,Cristescu R,et al.Molecular profiling of cohorts of tumor samples to guide clinical development of pembrolizumab as monotherapy [J]. Clin Cancer Res,2018,Nov 15.[Epub ahead of print]
[31] 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.
[32] Adams S,Schmid P,Rugo HS,et al. Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer:cohort A of the phase 2 KEYNOTE-086 study[J]. Ann Oncol. 2018,Nov 26.[Epub ahead of print]
[33] 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.
[34] Adams S,Diamond JR,Hamilton E,et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel in the treatment of metastatic triple-negative breast cancer with 2-year survival follow-up:a phase 1b clinical trial[J]. JAMA Oncol,2018,Oct 19.[Epub ahead of print]
[35] Schmid P,Adams S,Rugo HS,et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer [J]. N Engl J Med,2018,379(22):2108–2121.