

三阴性乳腺癌免疫治疗的研究进展

李 静,李丽茹,宋 英,张清媛

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院,黑龙江 哈尔滨 150081)

摘 要: 近来研究证实三阴性乳腺癌患者可以从免疫治疗中获益。全文综述了主动免疫治疗、被动免疫治疗、溶瘤免疫治疗相关研究进展,旨在为三阴性乳腺癌的治疗提供更多的途径。

关键词: 三阴性乳腺癌;主动免疫治疗;被动免疫治疗;溶瘤免疫治疗

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)01-0013-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.01.B003

Research Progress on Immunotherapy in Triple Negative Breast Cancer

LI Jing, LI Li-ru, SONG Ying, ZHANG Qing-yuan

(Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China)

Abstract: Recent studies have shown that patients with triple-negative breast cancer can benefit from immunotherapy. This article reviews the research progress of active immunotherapy, passive immunotherapy and oncolytic immunotherapy, to provide information for the treatment of triple negative breast cancer.

Subject words: triple-negative breast cancer; active immunotherapy; passive immunotherapy; oncolytic immunotherapy

乳腺癌是世界上常见的恶性肿瘤,是发展中国家女性发病率最高的癌症,也是女性癌症相关死亡的主要原因^[1]。三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC) 约占所有乳腺癌的 15.0%~20.0%^[2]。目前 TNBC 治疗方法仍以化疗为主,常用治疗方案包括蒽环类药物、紫杉烷、铂类药物等^[3]。以紫杉烷为基础的化疗可以使 TNBC 获得缓解,但对于转移性 TNBC 尚缺少有效的治疗^[4]。近来有研究证实 TNBC 可以从免疫治疗中获益^[5],因此,探索 TNBC 的免疫治疗将为 TNBC 治疗提供更多更好的治疗方向。

1 主动免疫治疗

1.1 免疫检查点阻断

免疫检查点是人体免疫系统的一种保护性分子,可以防止 T 细胞过度活化所引起的正常组织损伤。

肿瘤细胞可以过度表达免疫检查点分子及相关配体,抵抗人体免疫反应,逃避免疫监视和免疫杀伤,促进肿瘤细胞生长。因此,免疫检查点阻断可以激活 T 细胞对肿瘤细胞的免疫反应,打破肿瘤免疫抑制。在癌症治疗的研究和应用中,应用最广泛的免疫检查点抑制剂包括程序性死亡受体-1 (programmed death 1, PD-1) 及其配体(programmed death L1, PD-L1) 的抑制剂、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4, CTLA-4)^[6]。

1.1.1 PD-1 / PD-L1 抑制

PD-1 是一种表达于免疫效应细胞表面的抑制性跨膜受体,包括 B 细胞、T 细胞、树突状细胞(dendritic cell, DC)、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK 细胞) 和许多肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor infiltrates lymphocytes, TILs)^[7]。PD-L1 主要表达于 B 细胞、T 细胞、巨噬细胞、NK 细胞、上皮细胞、DCs 和血管内皮细胞等^[8]。

在正常组织中,PD-1/PD-L1 相互作用抑制感染过程中过强的炎症反应,使正常组织免受过度损伤。但肿瘤细胞表面的 PD-L1 与活化 T 细胞表面的 PD-1 结合后可抑制 T 细胞的激活,形成免疫抑制,肿瘤

通信作者: 张清媛,科主任,主任医师,教授,博士;哈尔滨医科大学附属肿瘤医院内三科,黑龙江省哈尔滨市南岗区 150 号(150081);E-mail: zqy123475@163.com

收稿日期: 2019-04-15; **修回日期:** 2019-07-17

细胞发生免疫逃逸^[9]。在肿瘤微环境中,PD-L1 还可诱导 TILs 衰竭,使其失去免疫监视功能^[10]。Mittendorf 等发现 PD-L1 在 20% TNBC 中的转录和蛋白表达,高于其他类型乳腺癌患者,推测 PD-L1 表达与 TNBC 恶性程度呈正相关^[11]。PD-1 或 PD-L1 高表达与叉头样/翅膀状螺旋转录因子 3+(forkhead/winged-helix transcription factor 3+,FOXP3+)调节性 T 细胞浸润的增加有关,说明他们在免疫逃避过程中可能具有协同作用^[12]。此外,有报道称 PD-1/PD-L1 与 T 细胞的相互作用可降低 T 细胞增殖,加速细胞凋亡,提示 PD-L1/PD-1 可能是杀伤 TNBC 细胞的潜在治疗靶点^[13]。Li 等^[14]在 TNBC 中证实了 PD-L1 糖基化机制,通过改善与 PD-1 的相互作用来增强免疫抑制,一种针对糖基化 PD-L1 (glycosylated PD-L1, gPD-L1) 的抗体 STM108 可诱导溶酶体中 PD-L1 的内化和降解。因此,利用药物偶联抗体靶向糖基化 PD-L1 成为新的潜在治疗策略。

2019 年 3 月 8 日, FDA 批准了全球首款用于治疗三阴性乳腺癌免疫治疗的药物——Atezolizumab。这是首个在三阴性乳腺癌的治疗中彰显出总生存期(overall survival, OS) 改善的免疫疗法 III 期临床试验,在表达 PDL-1 抗体的三阴性乳腺癌中,中位 OS 从 15.5 个月延长至 25 个月,在安全性上,并未增加严重 3~4 级不良反应。这些数据表明,阻断 PD-1/PD-L1 以及破坏调节性 T 细胞的模式可能是一种可行的、有希望的治疗方法^[15]。

1.1.2 CTLA-4 抑制

细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4, CTLA-4) 是一种白细胞分化抗原,参与免疫反应的负调节^[16]。CTLA-4 抗体通过阻断肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 通路中的 Foxp3+调节性 T 细胞,使 T 细胞扩增,增强肿瘤细胞的排斥反应,诱导抗肿瘤免疫^[17-18]。美国 FDA 批准抗 CTLA-4 抗体 Ipilimumab 用于治疗转移性黑色素瘤。Karn 等在对黑色素瘤抗原家族的研究中发现,CTLA-4 抑制剂可能对具有黑色素瘤抗原-A (melanoma antigen-A, MAGE-A) 表达的 TNBC 患者产生更强的免疫反应^[19]。

1.1.3 CD47 检查点阻断

白细胞分化抗原 47 (cluster differentiation 47, CD47) 是一种细胞表面跨膜蛋白,在多种肿瘤细胞

和肿瘤干细胞上均高表达。当 CD47 与其配体结合,会将巨噬细胞和树突细胞原有的吞噬作用阻断。因此,一个强烈的逃逸信号被传递出来。Noman MZ 等的研究表明 CD47 在上皮间质转化激活的间质乳腺癌细胞中高度上调^[20]。通过上皮间质转化诱导转录因子与人 CD47 近端启动子的直接结合,能将 CD47 作用阻断,有效地增加并恢复了机体的吞噬功能^[20]。

1.1.4 免疫检查点抑制剂联合靶向治疗

检查点抑制剂的组合以及与其他靶向治疗的组合可能是有益的。有临床试验表明,免疫检查点抑制剂(PD-L1/PD-1 和 CTLA-4 阻断剂)联合应用提高了有效率,是一种有效的 TNBC 治疗策略。此外,检查点抑制剂联合靶向治疗提高了免疫治疗的效果,减少了原发肿瘤的生长和转移,同时增强了肿瘤特异性 T 淋巴细胞的反应^[21]。

1.2 肿瘤疫苗

1.2.1 肿瘤树突状细胞疫苗

树突状细胞是骨髓来源的抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC), DC 在诱导和调控免疫反应中发挥重要作用。在肿瘤疫苗的研究中, DC 常作为天然佐剂诱导肿瘤抗原特异性效应和记忆细胞的活化^[22]。TNBC 免疫治疗相关的肿瘤疫苗主要为全肿瘤细胞抗原负载 DC 疫苗和基因修饰 DC 疫苗^[23]。

全肿瘤细胞抗原负载 DC 疫苗存在大量肿瘤抗原表位,可增强 T 细胞免疫功能,防止肿瘤细胞免疫逃逸。Zhang 等^[24]利用细胞电融合技术将外周血 DC 细胞与 TNBC 细胞融合,制备了一种完整的肿瘤细胞抗原负载 DC 疫苗。研究发现融合疫苗可产生大量白介素 12 (interleukin 12, IL-12) 和干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 等免疫活性因子,并且融合疫苗诱导的效应细胞对 TNBC 细胞具有显著的靶向杀伤作用^[24]。

基因修饰 DC 疫苗是将在肿瘤细胞中过表达的基因转染到 DC 细胞中,增强 T 细胞的免疫功能,诱导特异性的细胞免疫杀伤作用。Tang 等制备 RUNX2 过表达慢病毒,通过转染 DC 细胞,制备基因修饰的 DC 疫苗。将基因修饰的 DC 疫苗与 T 细胞共培养,发现 T 细胞分泌 IL-12 和 IFN- γ 等免疫活性因子量显著性增加。此外,诱导的细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphatic cell, CTL)对 TNBC 具有靶向杀伤作用^[8]。

1.2.2 DR5 DNA 疫苗

肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体受体 2 (TNF-related apoptosis inducing ligand receptor 2, TRAIL-R2), 也被称为 DR5, 在广泛的实体瘤中过表达。它通过肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体或激动剂抗体调控细胞凋亡。Marie 等发现抗 DR5 抗体诱导的凋亡与细胞凋亡蛋白酶 3 以及 DNA 修复酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 的裂解有关。此外, DR5 DNA 疫苗诱导 T 细胞分泌 IFN- γ 。这些结果都支持 DR5 DNA 疫苗可作为 TNBC 和其他 DR5 阳性肿瘤的免疫治疗靶点^[18]。

1.2.3 肽疫苗

个性化肽疫苗 (personalized peptide vaccination, PPV) 治疗是根据患者的主动免疫功能不同而选择不同的肽段, 触发对癌细胞的免疫反应。研究表明 PPV 在多种晚期肿瘤具有明确临床疗效^[25-26]。AE37 是一种人类表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor -2, Her-2) 衍生肽疫苗, 临床试验报道其具有肽特异性, 可诱导连续免疫反应, 能预防乳腺癌的复发^[27]。Mittendorf 等^[28]对 298 例患者进行了 AE37 的临床试验, 结果表明 AE37 对 Her-2 低表达患者, 尤其是 TNBC 患者是安全的, 并且具有良好的临床疗效。

1.3 癌-睾丸抗原

癌-睾丸抗原是一种肿瘤相关抗原, 主要在睾丸细胞和胚胎组织中表达。虽然在其他正常组织中表达较低或不表达, 但在不同组织类型的恶性肿瘤细胞中表达。癌-睾丸抗原具有高度的免疫原性, 可诱导抗肿瘤免疫反应。因此, 它可能在肿瘤免疫治疗中发挥重要作用。最近的研究表明, TNBC 可能是一种富含癌-睾丸抗原的癌症, 提示癌-睾丸抗原肿瘤疫苗可能是 TNBC 患者的一种治疗选择^[29-30]。

1.3.1 NY-ESO-1 靶向免疫治疗

NY-ESO-1 属于癌-睾丸抗原家族, 被认为是目前免疫原性最强的肿瘤抗原之一。Ademuyiwa 等对 215 例 TNBC 患者病理切片及其对应治疗前的血清标本进行研究, 发现有 16% TNBC 患者表达 NY-ESO-1, NY-ESO-1 阳性 TNBC 组织中浸润的 CD8+ T 细胞明显高于 NY-ESO-1 阴性患者, 以及 NY-ESO-1 表达量与肿瘤组织中浸润的 CD8+ T 细胞数量呈正相关^[31]。结果表明, NY-ESO-1 可能诱导细胞免疫和

体液免疫, 增强抗肿瘤免疫, 降低肿瘤负荷, 成为 TNBC 新的治疗靶点^[31]。

1.3.2 SP17 靶向免疫治疗

精子蛋白 17 (sperm protein 17, SP17) 是一种癌-睾丸抗原, 在多种肿瘤中均有异常表达。SP17 被认为是肿瘤免疫治疗的候选靶点^[30]。Mirandola 等^[32]发现血清中的抗 SP17 抗体能够刺激机体产生有效消灭乳腺癌细胞的特异性 CTL。由于目前缺乏针对特异性肿瘤相关抗原的免疫治疗和特异性 CTL 介导的免疫治疗, 故 SP17 靶向免疫治疗可能是一种新的低毒性的 TNBC 治疗方法。

2 被动免疫治疗

2.1 CAR-T 治疗

嵌合抗原受体 (chimeric antigen receptor, CAR) T 细胞治疗是利用基因工程来修饰 T 细胞, 通过特异性的嵌合抗体来识别和杀死肿瘤细胞。Song 等^[17]构建一个嵌合抗原受体, 并将编码此受体的基因插入到 T 淋巴细胞。这些 T 淋巴细胞在体外扩增纯化, 输入体内杀死 TNBC 细胞, 抑制肿瘤细胞的生长和侵袭。CAR-T 疗法只适用于免疫系统完好的患者, 需要在患者免疫未被抑制时进行。此外, 虽然 CAR-T 治疗后许多患者将获得完全缓解, 但在 CAR-T 细胞扩增达到峰值时, 个别患者可能出现严重的神经毒性和细胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome, CRS)。CRS 通常以呼吸功能不全、低血压和发热为特征, 伴有血清细胞因子升高, 包括 IL-6。神经毒性和 CRS 对 IL-6 受体阻断有反应, 但可能还需要使用大剂量皮质类固醇治疗来阻止致命性伤害^[33]。

2.2 细胞因子诱导的杀伤细胞治疗

细胞因子诱导的杀伤细胞 (cytokine-induced killer, CIK) 是一种具有多种表型的异质性细胞类型, 可杀伤肿瘤细胞, 具有较强的增殖能力、细胞毒作用和特异性免疫特性。Pan 等对 90 例术后 TNBC 患者进行了研究, 发现 45 例接受 CIK 治疗的 TNBC 患者总生存期和无病生存期 (disease-free survival, DFS) 均显著性提高。亚组分析显示, 在 III 期 TNBC 患者中 OS 和 DFS 延长更为明显^[34]。Wang 等对化疗联合 CIK 治疗的 TNBC 患者进行研究, 发现在治疗期间无治

疗相关的死亡, PFS 和 OS 的中位数分别是 13.5 个月和 15.2 个月, 以上研究证明化疗联合 CIK 的辅助治疗可预防 TNBC 复发, 并且延长 TNBC 患者生存期^[35]。

3 溶瘤免疫治疗

溶瘤病毒具有选择性感染肿瘤细胞的独特性质, 导致癌细胞的溶瘤, 对健康组织的毒性小。溶瘤病毒通过诱导免疫应答, 感染肿瘤细胞和增强抗肿瘤免疫而起到生物制剂的作用。美国 FDA 批准的第一个治疗癌症的活病毒 T-Vec 可优先感染和裂解肿瘤细胞^[36]。对于 TNBC, 嵌合副痘病毒 CF189 是一种有效的溶瘤病毒。Choi 等发现 CF189 对 TNBC 细胞产生了有效的体外细胞毒性, 低剂量 10pfu 在体内具有较强的抗肿瘤作用^[37], 以上结果表明溶瘤免疫治疗对于 TNBC 患者可能是一种新型治疗方法。

4 展 望

由于 TNBC 内分泌治疗无效, 且靶向治疗缺乏特效药物, 三阴性乳腺癌的治疗成为乳腺癌治疗中的一大难题。免疫治疗因特异性高、免疫记忆强、能有效提高 TNBC 患者的生存率和预后等优点, 成为 TNBC 治疗的新手段。目前, 大多数研究仍处于基础研究阶段, 还有许多问题有待解决。但毋庸置疑, 免疫治疗将开创 TNBC 治疗的新方法。

参考文献:

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5):359-386.
- [2] Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME, et al. Clinicopathologic features, patterns of recurrence, and survival among women with triple-negative breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network [J]. *Cancer*, 2012, 118(22):5463-5472.
- [3] Hudis CA, Gianni L. Triple-negative breast cancer: an unmet medical need[J]. *The Oncologist*, 2011, 16(S1):1-11.
- [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] 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.
- [6] V Sasidharan Nair, Elkord E. Immune checkpoint inhibitors in cancer therapy: a focus on T-regulatory cells[J]. *Immunol Cell Biol*, 2018, 96(1):21-33.
- [7] Overholser J, Ambegaokar KH, Eze SM, et al. Anti-tumor effects of peptide therapeutic and peptide vaccine antibody co-targeting HER-1 and HER-2 in esophageal cancer(EC) and HER-1 and IGF-1R in triple-negative breast cancer(TNBC)[J]. *Vaccines*, 2015, 3(3):519-543.
- [8] Tang M, Liu Y, Zhang QC, et al. Antitumor efficacy of the Runx2-dendritic cell vaccine in triple-negative breast cancer in vitro[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(3):2813-2822.
- [9] Cyprian FS1, Akhtar S, Gatalica Z, et al. Targeted immunotherapy with a checkpoint inhibitor in combination with chemotherapy: a new clinical paradigm in the treatment of triple-negative breast cancer[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2019, 19(1):67-71.
- [10] Duraiswamy J, Freeman GJ, Coukos G. Therapeutic PD-1 pathway blockade augments with other modalities of immunotherapy T-cell function to prevent immune decline in ovarian cancer[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(23):6900-6912.
- [11] Mittendorf EA, Phillips AV, Meric-Bernstam F, et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer [J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(4):361-370.
- [12] Salatino M, Girotti MR, Rabinovich GA. Glycans pave the way for immunotherapy in triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(2):155-157.
- [13] Raghavendra A, Kalita-de Croft P, Vargas AC, et al. Expression of MAGE-A and NY-ESO-1 cancer/testis antigens is enriched in triple-negative invasive breast cancers [J]. *Histopathology*, 2018, 73(1):68-80.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Kassardjian A, Shintaku PI, Moatamed NA. Expression of immune checkpoint regulators, cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) and programmed death-ligand 1 (PD-L1), in female breast carcinomas [J]. *PLoS One*, 2018, 13(4):e0195958.

- [17] Song DG, Ye Q, Poussin M, et al. Effective adoptive immunotherapy of triple-negative breast cancer by folate receptor-alpha redirected CAR T cells is influenced by surface antigen expression level [J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2016, 9(1):56.
- [18] Piechocki MP, Wu GS, Jones RF, et al. Induction of proapoptotic antibodies to triple-negative breast cancer by vaccination with TRAIL death receptor DR5 DNA[J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(11):2562–2572.
- [19] Jia H, Truica CI, Wang B, et al. Immunotherapy for triple-negative breast cancer: existing challenges and exciting prospects[J]. *Drug Resist Updat*, 2017, 32:1–15.
- [20] Noman MZ, Van Moer K, Marani V, et al. CD47 is a direct target of SNAI1 and ZEB1 and its blockade activates the phagocytosis of breast cancer cells undergoing EMT[J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(4):e1345415.
- [21] Lin H, Wei S, Hurt EM, et al. Host expression of PD-L1 determines efficacy of PD-L1 pathway blockade-mediated tumor regression [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2018, 128(2):805–815.
- [22] Badovinac Crnjevic T, Spagnoli G, Juretic A, et al. High expression of MAGE-A10 cancer-testis antigen in triple-negative breast cancer[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(3):1586–1591.
- [23] Khosravianfar N, Hadjati J, Namdar A, et al. Myeloid-derived suppressor cells elimination by 5-fluorouracil increased dendritic cell-based vaccine function and improved immunity in tumor mice [J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2018, 17(1):47–55.
- [24] Zhang P, Yi S, Li X, et al. Preparation of triple-negative breast cancer vaccine through electrofusion with day-3 dendritic cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7):e102197.
- [25] Hasegawa K, Ikeda Y, Kunugi Y, et al. Phase I Study of multiple epitope peptide vaccination in patients with recurrent or persistent cervical cancer[J]. *J Immunother*, 2018, 41(4):201–207.
- [26] Kawamura J, Sugiura F, Sukegawa Y, et al. Cytotoxic T lymphocyte response to peptide vaccination predicts survival in stage III colorectal cancer[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(5):1545–1551.
- [27] Sears AK, Perez SA, Clifton GT, et al. A novel T-cell-eliciting vaccine for breast cancer [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2011, 11(11):1543–1550.
- [28] Mittendorf EA, Ardavanis A, Symanowski J, et al. Primary analysis of a prospective, randomized, single-blinded phase II trial evaluating the HER2 peptide AE37 vaccine in breast cancer patients to prevent recurrence [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(7):1241–1248.
- [29] Li Y, Chu J, Li J, et al. Cancer/testis antigen-Plac1 promotes invasion and metastasis of breast cancer through Furin/NICD/PTEN signaling pathway[J]. *Mol Oncol*, 2018, 12(8):1233–1248.
- [30] Mirandola L, Pedretti E, Figueroa JA, et al. Cancer testis antigen sperm protein 17 as a new target for triple negative breast cancer immunotherapy [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(43):74378–74390.
- [31] 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.
- [32] Mirandola L, Figueroa JA, Phan TT, et al. Novel antigens in non-small cell lung cancer: SP17, AKAP4, and PTTG1 are potential immunotherapeutic targets [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(5):2812–2826.
- [33] Giavridis T, van der Stegen SJC, Eyquem J, et al. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade [J]. *Nat Med*, 2018, 24(6):731–738.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] Grigg C, Blake Z, Gartrell R, et al. Talimogene laherparepvec (T-Vec) for the treatment of melanoma and other cancers[J]. *Semin Oncol*, 2016, 43(6):638–646.
- [37] Choi AH, O'Leary MP, Chaurasiya S, et al. Novel chimeric parapoxvirus CF189 as an oncolytic immunotherapy in triple-negative breast cancer [J]. *Surgery*, 2018, 163(2):336–342.