

• 综述 •

树突状细胞在乳腺癌免疫治疗中的研究进展*

高宇, 张媛[△]

511518 广东 清远, 广州医科大学附属清远医院(清远市人民医院) 药学部

[摘要] 树突状细胞(dendritic cells, DC)是功能最强的抗原递呈细胞,在乳腺癌免疫治疗中起着重要作用。然而在肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中,肿瘤浸润 DC 的功能往往被抑制,无法产生抗肿瘤活性,因此,激活 TME 中 DC 并恢复其正常功能是增强乳腺癌免疫治疗疗效的关键。药物、肿瘤疫苗以及疫苗联合化疗、放疗、靶向治疗及免疫治疗等增强 DC 抗原递呈功能的方法在临床试验中均取得一定效果。本文总结了 DC 在肿瘤免疫中的主要功能及其在乳腺癌治疗中的研究进展,为有效提高乳腺癌的治疗疗效提供新思路。

[关键词] 树突状细胞;乳腺癌;免疫治疗;肿瘤疫苗;联合治疗

[中图分类号] R730.51;R737.9 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2025.07.010

引文格式: Gao Y, Zhang Y. Research progress of dendritic cells in immunotherapy for breast cancer [J]. J Cancer Control Treat, 2025, 38(7): 626-631. [高宇, 张媛. 树突状细胞在乳腺癌免疫治疗中的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2025, 38(7): 626-631.]

Research Progress of Dendritic Cells in Immunotherapy for Breast Cancer

Gao Yu, Zhang Yuan

Department of Pharmacy, the Affiliated Qingyuan Hospital (Qingyuan People's Hospital), Guangzhou Medical University, Qingyuan 511518, Guangdong, China

Corresponding author: Zhang Yuan, E-mail: zhangyuanlazy@gzhmu.edu.cn

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (No. 82304532), and by grants from Department of Science and Technology of Guangdong Province (No. 2024A1515220102).

[Abstract] Dendritic cells (DC) are the most powerful antigen-presenting cells that play important roles in immunotherapy of breast cancer. However, the function of tumor infiltrating DC are often inhibited and cannot produce anti-tumor activity in the tumor microenvironment. Therefore, activating and restoring the normal function of DC pivotal to enhance the efficacy of immunotherapy in breast cancer. Drugs, cancer vaccines, and vaccine combined with chemotherapy, radiotherapy, targeted therapy and immunotherapy which used to enhance DC antigen presentation function have shown promising effect in clinical. This article summarized the main function of DC in tumor immunity and its research progress in breast cancer immunotherapy, providing new insights for effectively improving the therapeutic efficacy of breast cancer.

[Key words] Dendritic cells; Breast cancer; Immunotherapy; Cancer vaccine; Combination therapy

乳腺癌为世界范围内女性发病率第二的恶性肿瘤^[1]。近年来,免疫疗法的发展为癌症治疗带来了巨大飞跃,研究表明不同亚型乳腺癌均可从免疫治疗中获益,包括程序性死亡蛋白 1 (programmed cell death protein 1, PD-1)/程序性死亡配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 和细胞毒性 T 淋巴

细胞相关蛋白 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4) 为代表的免疫检查点抑制剂 (immune-checkpoint blockade, ICB), 嵌合抗原受体 T 细胞免疫治疗 (chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T) 和肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocytes, TILs) 等过继性细胞治疗, 以及 NeuVax、MUC-1 疫苗等为代表的肿瘤疫苗等^[2]。

然而,部分乳腺癌患者对 ICB 疗法没有反应或产生耐药,研究指出这或许是因为乳腺癌肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 中免疫抑制细胞所占比例较高,抑制了机体对肿瘤细胞的杀伤作

[收稿日期] 2024-09-19 **[修回日期]** 2025-03-07

[基金项目] * 国家自然科学基金 (编号: 82304532); 广东省基础与应用基础研究基金 (编号: 2024A1515220102)

[通信作者] [△] 张媛, E-mail: zhangyuanlazy@gzhmu.edu.cn

用^[3]。为了让更多的患者受益于免疫治疗,激活 TME 中树突状细胞(dendritic cells, DC)的抗原呈递作用尤为重要。此外,DC 还可以介导 T 细胞向辅助性 T 细胞(helper T cell, Th)1 分化,并与 M1 型巨噬细胞分化有一定相关性,激活 DC 可以降低调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)、M2 型巨噬细胞在 TILs 中的占比^[4]。因此,DC 是激活机体免疫以及提高 ICB 疗效的关键。DC 在乳腺癌治疗中发挥着重要作用,现将 DC 在乳腺癌免疫治疗中的应用研究进展综述如下。

1 DC 在肿瘤免疫中的作用

DC 的主要作用是将肿瘤抗原摄取加工后,呈递给 T 细胞从而诱发机体的抗肿瘤免疫应答。此外,DC 在肿瘤患者体内介导的肿瘤抗原交叉呈递还能够引起 T 细胞的免疫耐受,这是由于 TME 会通过 DC 抑制 T 细胞效应器和记忆功能来逃避免疫监视^[5]。因此,DC 是维持免疫应答和免疫耐受之间动态平衡的关键。

1.1 肿瘤浸润的 DC 功能被抑制

TME 中存在一些免疫抑制途径,可以抑制 DC 的抗肿瘤活性。(1)TME 中细胞因子失衡可阻碍 DC 的募集和分化。肿瘤浸润自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)可以产生趋化因子受体 5 和淋巴细胞趋化因子来促进常规 DC(conventional DC, cDC)的聚集,而 TME 中的 COX2 会刺激肿瘤细胞分泌 PGE2,其会损害 NK 细胞的活力和功能^[6],进而抑制 cDC1 在 TME 的聚集。此外,坏死的肿瘤细胞释放 PGE2 还会抑制 DC 的活化^[7]。TME 会诱导 DC 产生 IL-10 和 IL-6,IL-10 通过减少共刺激分子的表达促进耐受性 DC 的产生^[8]。癌细胞产生 IL-6 可以通过 STAT3 抑制 DC 成熟。TIM-3 抑制 XCR1⁺ cDC1 产生 CXCL9,从而抑制乳腺癌的抗肿瘤免疫力^[9]。(2)TME 中的代谢产物会影响 DC 的激活和抗原呈递。脂质过氧化物副产物促进 DC 的内质网应激反应因子 XBP1 激活,诱导 DC 合成甘油三酯,导致 DC 内脂质积聚,随后抑制 DC 激活 T 细胞和交叉呈递^[10]。另外,肿瘤细胞发生乳酸代谢产生高水平的乳酸,其抑制 IL-12 的产生,进一步抑制 DC 抗原呈递。且肿瘤乳酸通过激活 SREBP2 信号通路促进 DC 免疫抑制性成熟并促进癌症进展^[11]。

1.2 DC 功能异常介导肿瘤的免疫逃逸

TME 可导致 DC 分化及功能异常,DC 表面的共刺激分子被抑制,DC 摄取加工提呈抗原的能力减

弱,致使非肿瘤特异性抗原被呈递,Th1/Th2 平衡失调,引起肿瘤发生免疫逃逸。当 T 细胞上表达的 CTLA-4 结合 DC 上的 CD80/CD86,就会抑制共刺激信号和 T 细胞活化^[12]。DC 上的 PD-L1 与 T 细胞的 PD-1 结合,会抑制 T 细胞增殖以及细胞因子的产生^[13]。CD31 是 DC 中的一种共抑制分子,使 T 细胞向 Treg 分化而不是 Th1^[14],肿瘤浸润 DC 可以诱导 Treg 细胞的形成。黑色素瘤细胞诱导 cDC2 的表型转换为 CD14⁺ DC,这些特异性细胞表达与免疫抑制活性相关的 COX2 或 IL-6,激活的效应 T 淋巴细胞减少,对肿瘤细胞的攻击减弱^[15]。总之,DC 功能异常引起肿瘤的免疫耐受,使用药物或疫苗的方法恢复 TME 中 DC 活性,增强其抗原递呈功能,对于增强乳腺癌免疫治疗敏感性具有重要意义。

2 靶向 DC 的乳腺癌药物治疗

2.1 Toll 样受体(toll-like receptors, TLR)受体激动剂

TLR 负责病原体识别和诱导先天性免疫应答,调节 DC 和关键细胞因子的活化,激活 TLR 信号的传导,可以促进 DC 的成熟从而诱导抗原特异性免疫应答^[16]。一种 TLR3 激动剂 Poly-ICLC 可诱导 DC 中 TLR3,目前联合其他治疗方法治疗乳腺癌患者的 II 期临床试验正在进行当中^[17](NCT03789097)。单磷酸脂质 A(monophosphoryl lipid A, MPLA)是一种 TLR4 激动剂,研究发现 MPLA + IFN- γ 在体内通过诱导 DC 产生 IL-12 以激活细胞毒性 T 淋巴细胞反应^[18];在三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)细胞中联合应用 TLR7/8 和 TLR9 激动剂时,可显著降低肿瘤负荷,延长生存期^[19]。TLR7 激动剂 Imiquimod 被用于乳腺癌皮肤转移的治疗试验,促进乳腺癌中的促免疫原性 TME。

2.2 STING 激动剂

cGAS 是一种胞质 DNA 感受器,STING 是一种内质网蛋白,STING 下游信号会导致 DC 激活,并促进炎性细胞因子的产生。TME 中肿瘤细胞衍生的 DNA 通过吞噬作用被 DC 吸收,随后激活 cGAS-STING 通路,促进 I 型 IFN 的产生,从而增强 DC 成熟并介导 T 细胞活化。在 STING 缺陷小鼠中,DC 不能激活 CD8⁺ T 细胞。STING 激动剂 MSA-2 可以促进小鼠 DC 的成熟和抗原呈递能力^[20]。在局部晚期乳腺癌的原位模型中发现 STING 激动剂 DMXAA 或 c-GAMP 可以促进趋化

因子 CXCL9 和 CXCL10 的产生,进一步促进 CAR-T 细胞募集^[21]。

2.3 OX40 激动剂

I 型跨膜蛋白 OX40 是活化的 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞上表达的共刺激分子,与 DC 表面配体 OX40L 结合,向效应 T 细胞传递共刺激信号,增强了效应 T 细胞的增殖和各种刺激性细胞因子的产生,高表达 OX40 的浆细胞样 DC(plasmacytoid DC, pDC)有利于抗肿瘤免疫^[22],OX40 免疫激动剂还可以抑制 Treg 而加强免疫反应。在人体中评估了一种 OX40 激动剂 MOXR0916 对局部晚期或转移性实体瘤的作用,证明 MOXR0916 单药治疗能引起包括 TNBC 患者在内的部分患者发生肿瘤免疫应答^[23]。OX40 的配体为 OX40L,OX40L 在乳腺癌中的异常表达,影响 DC 对 T 细胞的作用,OX40L 与诱导抗肿瘤免疫的治疗密切相关^[24]。在 TNBC 小鼠模型中联合使用 OX40 激动剂、PD-1 阻断剂和放疗,OX40 激动剂可显著增强脾脏中 CD103⁺ DC 反应,OX40 激动剂联合放疗是克服 TNBC 等免疫“冷肿瘤”对 PD-1 抗体治疗耐药的可行方法^[25]。

2.4 FLT3L 激动剂

FLT3 是一种在造血干细胞表面高表达的蛋白,FLT3 与 FLT3L 结合可激活多个信号通路。FLT3/FLT3L 轴在 cDC 和 pDC 的生成中起重要作用,且 FLT3 信号传导影响终末分化的 cDC 的抗原呈递功能^[26-27]。FLT3L 缺陷的小鼠在淋巴组织和非淋巴组织中缺乏 cDC1、cDC2 和 pDC,而 PI3K/mTOR 信号通路会影响 FLT3 信号传导,进而影响成熟 DC 的功能,PTEN 是具有磷酸酶活性的肿瘤抑制基因,可阻断 PI3K/mTOR 通路,在特异性缺失 PTEN 的小鼠中,cDC 和 pDC 明显增多^[28]。

基于癌症基因组分析,FLT3 在乳腺癌中高表达,FLT3 的表达与 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、DC 等免疫细胞呈正相关,表明 FLT3 与乳腺癌的免疫浸润密切相关^[29]。在 TNBC 小鼠模型中使用 FLT3L 瘤内给药、局部放疗和原位 TLR3/CD40 刺激,通过诱导和激活 cDC1 来产生肿瘤特异性 CD8⁺ T 细胞应答,成功抑制乳腺癌的肺转移,提高生存率^[30]。另外,一项临床试验(NCT03789097)^[17]正在评估乳腺癌患者联合 FLT3L(CDX-301)、放疗、Poly-ICLC 和帕博利珠单抗的治疗效果。

以促进 DC 发挥正常功能为目标的靶向药物研究在乳腺癌治疗研究领域呈现出逐步上升的趋势,但不是所有类型乳腺癌都适合药物靶向治疗。

乳腺癌治疗性疫苗的研究致力于解决这一问题,与被动免疫治疗或化疗相比,肿瘤疫苗具有肿瘤特异性和耐受性良好的优势,可以与其他治疗方式联合使用。

3 乳腺癌治疗性 DC 疫苗

鉴于 DC 在激活 T 细胞启动免疫应答中的关键作用,临床上已开发出基于 DC 的免疫疗法,即提取体内的单核细胞,在体外诱导分化为 DC,DC 荷载特定肿瘤抗原后发育为成熟的 DC,再输回体内,激活肿瘤特异性 T 细胞,产生特异性抗肿瘤免疫反应。与其他肿瘤疫苗相比,DC 疫苗具有一定的优势,如:DC-肿瘤融合疫苗可提供完整的肿瘤来源的抗原肽,且可以与标准疗法联用;自体 DC-融合疫苗不需要利用外源性肿瘤相关抗原(tumor-associated antigen, TAA)来激活 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞;在共刺激分子的背景下,DC-肿瘤融合疫苗可呈递大量的 TAA^[31]。

FDA 批准的首个基于 DC 的免疫疗法是 Provenge,用于治疗前列腺癌。随着 DC 分离培养和细胞融合技术的发展,有多款针对肾癌、黑色素瘤等实体瘤的 DC 疫苗已获批上市,关于 DC 疫苗治疗乳腺癌的临床研究正在进行之中。有研究开发了一种乳腺癌 DC 疫苗,在体外用自体肿瘤特异性裂解物、细胞因子和 TLR 激动剂的混合物使 DC 成熟,成熟 DC 引发 CD8⁺ T 细胞表面的受体识别 HER2 和 MUC-1 抗原,该疫苗具有强大的 Th1 极化能力,在体外对乳腺癌细胞表现出杀伤作用^[32]。也有研究构建了叶酸修饰的脂质体,并将其与氯化钠 e6 作为 DC 疫苗载体,该载体诱导 DC 激活可以有效抑制乳腺癌的生长^[33]。另有研究使用过表达 miR-155 的 DC 疫苗,导致小鼠中的效应 T 细胞增加,抑制肿瘤生长并显著减少肺转移^[34]。DC 疫苗具有强大的免疫刺激活性,越来越多的试验数据证实 DC 疫苗能够诱导针对乳腺癌细胞的抗肿瘤反应。

4 DC 疫苗与其他治疗方式联合

DC 疫苗在多数治疗中的实际效果有限,一个重要原因在于 TME 的免疫抑制作用削弱了 DC 疫苗激活的 T 细胞的功能,将基于 DC 的疫苗与其他癌症疗法联合,可以克服 TME 的免疫抑制,促进抗肿瘤免疫应答,是提高乳腺癌治疗疫苗疗效的有效方法,基于 DC 疫苗及联合治疗在乳腺癌中的临床试验研究如表 1 所示。

表 1 树突状细胞疫苗治疗乳腺癌的临床试验
Table 1. Clinical Trials of Dendritic Cell Vaccine for the Treatment of Breast Cancer

干预/治疗	分期	招募阶段	条件	联合治疗	临床试验编号
自体 DC 疫苗	II	已完成	II/III 期 HER2-乳腺癌	表柔比星,多西他赛,环磷酰胺	NCT01431196
DC 疫苗	I/II	已完成	TNBC 或 ER+HER2-乳腺癌	环磷酰胺,紫杉醇,卡铂	NCT02018458
HER2 脉冲 DC1 疫苗	II	招募中	HER2+乳腺癌	紫杉醇,曲妥珠单抗,帕妥珠单抗	NCT05325632
HER2 脉冲 DC1 疫苗	I	招募中	HER2+乳腺癌	曲妥珠单抗,培平单抗,T 细胞疗法	NCT05378464
治疗性自体 DC 疫苗	II	已完成	过表达 HER2/NEU 的转移性乳腺癌	曲妥珠单抗,长春瑞滨	NCT00266110
腺病毒-p53 转导的 DC 疫苗	I/II	已完成	未明确的成人实体瘤,特定方案;男性乳腺癌;IV 期乳腺癌;复发性乳腺癌	1-甲基-D-色氨酸	NCT01042535
自体 DC 腺病毒 p53 疫苗	I/II	已完成	乳腺癌	多柔比星,环磷酰胺,紫杉醇	NCT0008
抗 HER2/HER3 DC 疫苗	II	招募中	解剖学 IV 期乳腺癌 AJCC v8;预后 IV 期乳腺癌 AJCC v8;转移性三阴性乳腺癌;脑转移性恶性肿瘤	派姆单抗	NCT04348747

DC:树突状细胞; TNBC:三阴性乳腺癌; AJCC:美国癌症联合委员会

4.1 DC 疫苗联合化疗、放疗

肿瘤疫苗疗效不好的原因之一就是免疫抑制,而化疗、放疗会发生免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death,ICD),肿瘤细胞发生 ICD 的同时,会产生一系列的信号分子,这些信号分子与 DC 表面模式识别受体结合,最终激活免疫反应,解除 TME 的免疫抑制^[35-36]。因此,化疗可与 DC 疫苗联合使用让免疫系统产生更强的抗肿瘤应答。在一项研究中(NCT01431196),将化疗、放疗和 DC 疫苗联合,HER2 阴性乳腺癌患者给予蒽环类和紫杉类辅助化疗后接种载有自体肿瘤裂解物的 DC 疫苗,接受疫苗组患者病理完全缓解率提高^[37]。另一项临床研究(NCT02018458)联合负载细胞周期蛋白的 DC 疫苗与多柔比星、环磷酰胺、紫杉醇、卡铂,结果表明基于 DC 的疫苗可促进药物治疗的抗肿瘤作用。

4.2 DC 疫苗联合靶向治疗

乳腺癌的分子靶向治疗可针对特定位点与药物特定结合,最大限度地杀伤肿瘤细胞而对正常细胞损伤很小,但有一定的条件限制,与 DC 疫苗的联合使用可能更好地发挥靶向药物的潜力。曲妥珠单抗和帕妥珠单抗是靶向 HER2 蛋白的单克隆抗体,DC 疫苗联合曲妥珠单抗和帕妥珠单抗治疗 HER2 阳性乳腺癌的 II 期临床研究(NCT05325632)正在进行之中。另有研究利用装载 TLR3 激动剂 Hiltonol 和 ICD 诱导剂中性粒细胞弹性蛋白酶的 α -LA 外泌体(HeLa-Exos)原位激活 DC 用于乳腺癌治疗,HeLa-Exos 可促进 cDC1 的成熟和 CD8⁺ T 细胞活化,在乳腺癌模型中表现出显著的抗肿瘤活性^[38]。这种 DC 靶向肿瘤细胞特异性外泌体疫苗增强了 TNBC 细胞的免疫原性,展现出良好的肿瘤免疫治疗效果。临

床试验(NCT00266110)结果表明,在转移性乳腺癌患者中联合使用曲妥珠单抗和长春瑞滨时,自体 DC 疫苗显示安全,且部分患者中出现 T 细胞扩增,诱导了免疫反应^[39]。

4.3 DC 疫苗联合免疫检查点阻断治疗

PD-L1 信号通路的阻断可以促进 DC 的成熟、增殖和 IL-2 的分泌,PD-L1 抑制剂能够抑制 DC 细胞表面 PD-L1 的表达,促进 DC 表面的 B7.1 与 T 细胞上 CD28 的结合,激活 T 细胞^[40]。DC 疫苗接种联合 ICB,可以抑制肿瘤生长,提高生存率,具有比传统 DC 疫苗接种更好的效果。将一种新的 PD-1 阻断纳米抗体与肿瘤特异性 DC 疫苗/肿瘤融合疫苗联合使用,研究发现这种组合可以有效增强 CD8⁺ T 细胞的体外细胞毒性,抑制肿瘤细胞生长,有利于 T 细胞功能障碍或对抗 PD-1 治疗不敏感的肿瘤患者^[41]。另一项研究中,阻断 PD-1 和 LAG-3 检查点的表达能有效抑制 LAG3 和 PD-1 对 T 细胞的作用,将这种阻断 PD-1 和 LAG3 的纳米粒与含肿瘤裂解物的 DC 疫苗联合用于乳腺癌的小鼠模型,抑制了肿瘤生长并提高小鼠的存活率^[42]。总之,ICB 是当今肿瘤治疗领域的热点,联合基于 DC 的疫苗会影响 DC 的成熟和浸润,增强 ICB 的抗肿瘤反应。

4.4 DC 疫苗联合 T 细胞治疗

近年来,过继性 T 细胞疗法取得突破性进展,该疗法是指向肿瘤患者输入具有抗肿瘤活性的免疫细胞,直接杀伤肿瘤或激发机体的免疫应答以消灭肿瘤细胞。FDA 批准 CAR-T 疗法上市治疗白血病和淋巴瘤,而 CAR-T 细胞疗法在治疗包括乳腺癌在内的实体瘤方面,还不能达到预期。抑制性 TME 是 CAR-T 细胞疗效的主要障碍之一,联合治疗可能是

解决这一问题的潜在方法。DC 疫苗能显著提高 MSLN CAR-T 细胞的体外增殖能力,DC 疫苗不仅促进了 CAR-T 细胞的浸润,而且显著提高了 CAR-T 在体内实体瘤中的持久性,表明 DC 疫苗可以促进 CAR-T 细胞在实体瘤中的治疗^[43]。在一项临床试验中(NCT05378464),正在招募 HER2 阳性乳腺癌患者,这些患者将接受 DC 疫苗联合派比奈单抗、曲妥珠单抗的治疗,采集血液用于 T 细胞治疗,患者接受 IL-7 扩增的 CD4⁺ T 细胞输注,其目的在于检测 DC 疫苗联合单克隆抗体治疗后过继性 T 细胞的安全性。

5 总结与展望

多年的 DC 研究证明,DC 免疫治疗对肿瘤有确切和显著的效果。越来越多的新型疫苗或细胞免疫治疗已经被用于乳腺癌的临床试验,让肿瘤治疗步入全新的时代。然而,DC 治疗的研究受到疫苗的制备、疫苗成分及患者自身因素等诸多因素限制。基于 DC 的免疫治疗在乳腺癌治疗中可谓机遇与挑战并存,开发新型免疫治疗手段,或将为乳腺癌的免疫治疗带来新的思路。最后,寻找最优的 DC 疫苗联合其他药物的治疗方案是提高治疗效果的关键。相信未来随着更多临床研究试验的开展,DC 细胞免疫疗法会在乳腺癌治疗方面发挥重要作用。

作者声明:本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任;并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存,可接受核查。

学术不端:本文在初审、返修及出版前均通过中国知网(CNKI)科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

同行评议:经同行专家双盲外审,达到刊发要求。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

文章版权:本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

- [1] World Health Organization. Global cancer burden growing, amidst mounting need for services [J]. *Saudi Med J*, 2024, 45(3):326-327.
- [2] Semiglazov V, Tseluiko A, Kudaybergenova A, *et al.* Immunology and immunotherapy in breast cancer [J]. *Cancer Biol Med*, 2022, 19(5):609-618.
- [3] de Visser KE, Joyce JA. The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3):374-403.
- [4] Khalaf K, Hana D, Chou JT, *et al.* Aspects of the Tumor micro-environment involved in immune resistance and drug resistance [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:656364.
- [5] Pittet MJ, Di Pilato M, Garri C, *et al.* Dendritic cells as shepherds of T cell immunity in cancer [J]. *Immunity*, 2023, 56(10):2218-2230.
- [6] Jhunjunwala S, Hammer C, Delamarre L. Antigen presentation in cancer: Insights into tumour immunogenicity and immune evasion [J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(5):298-312.
- [7] Bayerl F, Meiser P, Donakonda S, *et al.* Tumor-derived prostaglandin E2 programs cDC1 dysfunction to impair intratumoral orchestration of anti-cancer T cell responses [J]. *Immunity*, 2023, 56(6):1341-1358. e11.
- [8] del Prete A, Salvi V, Soriani A, *et al.* Dendritic cell subsets in cancer immunity and tumor antigen sensing [J]. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20(5):432-447.
- [9] de Mingo Pulido Á, Hänggi K, Celias DP, *et al.* The inhibitory receptor TIM-3 limits activation of the cGAS-STING pathway in intra-tumoral dendritic cells by suppressing extracellular DNA uptake [J]. *Immunity*, 2021, 54(6):1154-1167.
- [10] Kao KC, Vilbois S, Tsai CH, *et al.* Metabolic communication in the tumour-immune microenvironment [J]. *Nat Cell Biol*, 2022, 24(11):1574-1583.
- [11] Plebanek MP, Xue Y, Nguyen YV, *et al.* A lactate-SREBP2 signaling axis drives tolerogenic dendritic cell maturation and promotes cancer progression [J]. *Sci Immunol*, 2024, 9(95):eadi4191.
- [12] Tekguc M, Wing JB, Osaki M, *et al.* Treg-expressed CTLA-4 depletes CD80/CD86 by trogocytosis, releasing free PD-L1 on antigen-presenting cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(30):e2023739118.
- [13] Liu X, Zhao A, Xiao S, *et al.* PD-1: A critical player and target for immune normalization [J]. *Immunology*, 2024, 172(2):181-197.
- [14] Wculek SK, Cueto FJ, Mujal AM, *et al.* Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(1):7-24.
- [15] di Blasio S, Van Wigcheren GF, Becker A, *et al.* The tumour microenvironment shapes dendritic cell plasticity in a human organotypic melanoma culture [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):2749.
- [16] Duan T, Du Y, Xing C, *et al.* Toll-like receptor signaling and its role in cell-mediated immunity [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:812774.
- [17] Le Naour J, Galluzzi L, Zitvogel L, *et al.* Trial watch: TLR3 agonists in cancer therapy [J]. *Oncoimmunology*, 2020, 9(1):1771143.
- [18] Sun L, Kees T, Almeida AS, *et al.* Activating a collaborative innate-adaptive immune response to control metastasis [J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(10):1361-1374.
- [19] Klinman DM, Goguet E, Tross D. TLR agonist therapy of metastatic breast cancer in mice [J]. *J Immunother*, 2023, 46(5):

- 170-177.
- [20] Yi M, Niu M, Wu Y, *et al.* Combination of oral STING agonist MSA-2 and anti-TGF- β /PD-L1 bispecific antibody YM101: A novel immune cocktail therapy for non-inflamed tumors [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1):142.
- [21] Xu N, Palmer DC, Robeson A, *et al.* STING agonist promotes CAR T cell trafficking and persistence in breast cancer [J]. *J Exp Med*, 2021, 218(2):e20200844.
- [22] Poropatich K, Dominguez D, Chan WC, *et al.* OX40+ plasmacytoid dendritic cells in the tumor microenvironment promote antitumor immunity [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(7):3528-3542.
- [23] Kim TW, Burris HA, de Miguel Luken MJ, *et al.* First-in-human phase I study of the OX40 agonist MOXR0916 in patients with advanced solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(16):3452-3463.
- [24] Li K, Ma L, Sun Y, *et al.* The immunotherapy candidate TNFSF4 may help the induction of a promising immunological response in breast carcinomas [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):18587.
- [25] Han MG, Wee CW, Kang MH, *et al.* Combination of OX40 costimulation, radiotherapy, and PD-1 inhibition in a syngeneic murine triple-negative breast cancer model [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(11):2692.
- [26] Momenilandi M, Lévy R, Sobrino S, *et al.* FLT3L governs the development of partially overlapping hematopoietic lineages in humans and mice [J]. *Cell*, 2024, 187(11):2817-2837.
- [27] Wilson KR, Macri C, Villadangos JA, *et al.* Constitutive Flt3 signaling impacts conventional dendritic cell function [J]. *Immunol Cell Biol*, 2024, 102(6):500-512.
- [28] Cueto FJ, Sancho D. The Flt3L/Flt3 axis in dendritic cell biology and cancer immunotherapy [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(7):1525.
- [29] Chen R, Wang X, Fu J, *et al.* High FLT3 expression indicates favorable prognosis and correlates with clinicopathological parameters and immune infiltration in breast cancer [J]. *Front Genet*, 2022, 13:956869.
- [30] Oba T, Kajihara R, Yokoi T, *et al.* Neoadjuvant in situ immunomodulation enhances systemic antitumor immunity against highly metastatic tumors [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(24):6183-6195.
- [31] Perez CR, De Palma M. Engineering dendritic cell vaccines to improve cancer immunotherapy [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):5408.
- [32] Tomasicchio M, Semple L, Esmail A, *et al.* An autologous dendritic cell vaccine polarizes a Th-1 response which is tumoricidal to patient-derived breast cancer cells [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(1):71-83.
- [33] Pan H, Shi H, Fu P, *et al.* Liposomal dendritic cell vaccine in breast cancer immunotherapy [J]. *ACS Omega*, 2021, 6(5):3991-3998.
- [34] Hodge J, Wang F, Wang J, *et al.* Overexpression of microRNA-155 enhances the efficacy of dendritic cell vaccine against breast cancer [J]. *Oncoimmunology*, 2020, 9(1):1724761.
- [35] Galluzzi L, Guillaud E, Schmidt D, *et al.* Targeting immunogenic cell stress and death for cancer therapy [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2024, 23(6):445-460.
- [36] 韩晓旭, 刘帅, 张楠, 等. 免疫联合放射治疗在三阴性乳腺癌中的机制及进展 [J]. *肿瘤预防与治疗*, 2025, 38(5):437-442.
- [37] Santisteban M, Solans BP, Hato L, *et al.* Final results regarding the addition of dendritic cell vaccines to neoadjuvant chemotherapy in early HER2-negative breast cancer patients: Clinical and translational analysis [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2021, 13:17588359211064653.
- [38] Huang L, Rong Y, Tang X, *et al.* Engineered exosomes as an in situ DC-primed vaccine to boost antitumor immunity in breast cancer [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):45.
- [39] Vincent BG, File DM, McKinnon KP, *et al.* Efficacy of a dual-epitope dendritic cell vaccine as part of combined immunotherapy for HER2-expressing breast tumors [J]. *J Immunol*, 2023, 211(2):219-228.
- [40] Oh SA, Wu DC, Cheung J, *et al.* PD-L1 expression by dendritic cells is a key regulator of T-cell immunity in cancer [J]. *Nat Cancer*, 2020, 1(7):681-691.
- [41] Shi W, Yang X, Xie S, *et al.* A new PD-1-specific nanobody enhances the antitumor activity of T-cells in synergy with dendritic cell vaccine [J]. *Cancer Lett*, 2021, 522:184-197.
- [42] Barshidi A, Karpishev V, Noukabadi FK, *et al.* Dual blockade of PD-1 and LAG3 immune checkpoints increases dendritic cell vaccine mediated T cell responses in breast cancer model [J]. *Pharm Res*, 2022, 39(8):1851-1866.
- [43] Zhang M, Wang Y, Chen X, *et al.* DC vaccine enhances CAR-T cell antitumor activity by overcoming T cell exhaustion and promoting T cell infiltration in solid tumors [J]. *Clin Transl Oncol*, 2023, 25(10):2972-2982.