

三阴性乳腺癌的治疗与预后标志物研究

李明*, 孙萍[#]

青岛大学附属烟台毓璜顶医院, 山东 烟台

收稿日期: 2021年11月6日; 录用日期: 2021年11月25日; 发布日期: 2021年12月9日

摘要

乳腺癌发病率逐年升高但是死亡率却在下降, 然而作为其中异质性较高的三阴性乳腺癌, 整体生存率仍差, 其治疗方案也在更新换代, 目前免疫治疗联合化疗为三阴性乳腺癌提供了新的治疗策略; 筛选优势人群使其在免疫治疗联合化疗方案下获益最大是目前最需要攻克的难题, 预测疗效的标志物层出不穷, 但在肿瘤特异性、亚型的异质性等因素影响下具有局限性。多因素分析寻找合适的预后标志物对于未来三阴性乳腺癌患者治疗方案的选择至关重要, 也将是我们后续研究的重点。

关键词

TNBC, 免疫治疗联合化疗, 预测因子

Study on Treatment and Prognostic Markers of Triple-Negative Breast Cancer

Ming Li*, Ping Sun[#]

Yantai Yuhuangding Hospital Affiliated to Qingdao University, Yantai Shandong

Received: Nov. 6th, 2021; accepted: Nov. 25th, 2021; published: Dec. 9th, 2021

Abstract

The incidence of breast cancer is increasing year by year, but the mortality rate is decreasing. Triple-negative breast cancer as a highly heterogeneous in breast cancer, the overall survival rate is still poor. And its treatment regimen continues to be updated and immunotherapy combined

*第一作者。

[#]通讯作者。

with chemotherapy currently provides a new treatment strategy for TNBC. Screening the suitable population to maximize the benefit under immunotherapy combined with chemotherapy is the most difficult problem to be solved at present. Markers predicting efficacy emerge in endlessly, but have limitations under the influence of factors such as tumor specificity and heterogeneity of subtypes. The search for appropriate prognostic markers by multivariate analysis is essential for the selection of future treatment options for patients with triple-negative breast cancer and will also be the focus of our subsequent study.

Keywords

TNBC, Immunotherapy Combined with Chemotherapy, Predictors

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

乳腺癌仍是在世界范围内女性最常见的恶性肿瘤[1],在我国,乳腺癌在每年新发恶性肿瘤中占比 15% [2] [3],不仅严重威胁女性健康,影响其生活质量,同时也是导致女性死亡的重要原因。近年来随着乳腺癌早期筛查、早期诊断及综合治疗水平的提高,尽管乳腺癌的发病率逐年升高,但其死亡率却逐渐下降,原发性乳腺癌五年生存率可达 89%,然而不容乐观的是乳腺癌仍是女性致死率最高的疾病之一,尤其是三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC),在乳腺癌中仅占比 10%~20%,但整体生存率较其他亚型更差。

TNBC 是一组异质性的疾病,也是目前乳腺癌治疗中最棘手的一种,与其他类型相比,它具有组织学分级高、侵袭力强、远处转移率高及总生存期短等特点,是乳腺癌中最具侵袭性的分子亚型。因其激素受体及抗 HER-2 靶点均表达阴性,所以对内分泌治疗和靶向治疗均不敏感,化疗仍为其最主要的治疗方法[4],目前为止,TNBC 的标准治疗方案仍为新辅助化疗与辅助化疗。病理完全缓解(pCR)是患者对化疗敏感性最完美的指标,研究表明新辅助化疗后 pCR 高者预后较好[5],特别是侵袭性强的 TNBC [6] [7]。由于 pCR 显示出与治疗效益的显著相关性[8],将其作为侵袭性乳腺癌的预后因素已达成共识,尤其是对于 TNBC,因此已为长期生存结果建立了一个强有力的替代生物标记物。

2. 随着大量研究的进行, TNBC 的治疗方案更新换代

2.1. 标准化疗方案及局限性

紫杉类联合蒽环类化疗方案仍在 TNBC 治疗方案中占据主导地位。紫杉类对微管蛋白起到诱导和促进聚合防止解聚的作用,以达到稳定微管,使细胞在有丝分裂时不能形成纺锤体和纺锤丝,抑制了细胞的分裂跟增殖,最终杀灭肿瘤细胞的目的[9]。蒽环类则非特异性嵌入肿瘤 DNA 双链的碱基对之间,干预其正常的复制、转录与翻译,起到影响细胞分裂周期的作用,从而致肿瘤细胞死亡[10] [11]。有研究表明,此方案在 TNBC 患者中的有效率明显高于其他亚型的患者,但 pCR 率仅为 40% [7] [8]。幸运的是,在过去的 10 年里,铂类药物在 TNBC 治疗中崭露头角,且存在两个具有里程碑意义 II 期临床试验:在 CALGB40603 [12]试验中,加入铂类药物后,患者的 pCR 从 41%提高到 54%。GeparSixto 试验[13]同样显示,加入铂类药物后 pCR 从 36.9%提高到 53.2%。虽然铂类药物的加入使得新辅助化疗的 pCR 达到了 50%~55%,但是远远没有达到理想状态,因此 TNBC 的治疗方案需要再创新。

2.2. 免疫治疗的探索及局限性

由于 TNBC 患者的基因不稳定性明显, 相对其他类型具有更强的免疫原性[14], 所以通过免疫检查点解释肿瘤的免疫逃逸成为研究的热点, 目前研究的关注点多在于 PD-1/PD-L1, 它是表达于多种肿瘤表面的共抑制分子, 阻断 PD-1/PD-L1 途径的治疗已经成为癌症免疫治疗的焦点。2018 年底, 在欧洲肿瘤内科学会(ESMO)年会上公布的 III 期 IMpassion130 研究结果表明, 乳腺癌已正式踏入免疫治疗时代[15]。

IMpassion130 临床试验的中期分析已初步提示白蛋白紫杉醇联合 PD-L1 抗体一线治疗晚期 TNBC 能够延长 PD-L1 阳性患者 2 年的无进展生存期, 这一研究为免疫疗法治疗 TNBC 奠定了基础[15]。然而抗 PD-L1 单一疗法的反应率在 5%至 20%之间, 这说明 TNBC 治疗仍需要创新的策略和协同联合疗法, 以阻断多种免疫调节途径。

2.3. 免疫治疗联合新辅助化疗的研究进展

在 KEYNOTE355 实验结果中, PD-L1 高表达的患者在帕博利珠联合化疗方案可得到更长的无进展生存期且生活质量得到改善。但 KEYNOTE522 试验作为首个前瞻性随机安慰剂对照的 III 期临床试验, 以 pCR 和 EFS 为双重研究重点, 研究了帕博利珠单抗联合化疗与安慰剂联合化疗作为新辅助治疗及辅助治疗在 TNBC 中的比较。中期分析结果显示: 在新辅助治疗期, 在 TNBC 早期患者时, 帕博利珠单抗联合化疗组 pCR 高于对照组 13.6% (64.8% vs 51.2%, 95% CI, 5.4~21.8; $P < 0.001$), 差异有显著统计学意义。而另一个主要终点 EFS 方面, 帕博利珠单抗方案相比对照组存在获益趋势并将新辅助期疾病进展和辅助期复发的风险降低了 37% [16], 且与 PD-L1 表达状态无关。

免疫治疗联合新辅助化疗有望成为 TNBC 的新辅助治疗方案, 因此能够找到预测疗效与预后的生物标志物, 用来筛选优势人群以及针对特定人群如何优化免疫联合策略, 是现阶段研究的两大主题。

3. 目前已有的预后标志物

3.1. 血液学指标对 TNBC 治疗的预测作用

研究发现炎症反应与乳腺肿瘤的关系密不可分[17][18], 包括乳腺癌细胞增殖、侵袭、免疫力降低及转移等, 尽管单一的外周血液学指标对乳腺癌患者预后有一定的研究价值, 但近年来对不同血液学指标的相关性比值进行研究, 以进一步了解它们与乳腺癌预后的关系。中性粒细胞与淋巴细胞的比值(NLR)、淋巴细胞与单核细胞的比值(LMR)、血小板与淋巴细胞的比值(PLR)等指标层出不穷。

尽管外周血血液学指标用于评价乳腺癌患者的预后, 具有简便、可重复性强的优点, 但是目前对于这些指标尚无统一的研究标准, 而且存在不同的结论, Cihan 等[19]研究 355 例接受手术和辅助放、化疗的乳腺癌患者, 术前血常规指标包括白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数、NLR、PLR 等, 结果显示以上指标都不是乳腺癌患者预后的独立相关因素。同时, 这些指标与乳腺癌(包括 TNBC)发生的具体机制仍不明确, 尚需进一步研究。

3.2. 基因及其产物对 TNBC 治疗的预测作用

3.2.1. 长链非编码 RNA (Long Non-Coding RNA, lncRNA)

大量研究表明, lncRNA XIST 与多种肿瘤的发生有关, 如结肠癌、胃癌、胰腺癌和肺腺癌。但研究发现在激素受体阴性和 TNBC 中, lncRNA XIST 低表达者较容易获得 pCR, 而接受新辅助治疗的乳腺癌患者 lncRNA XIST 低表达则提示预后较差[20]。因此有关 lncRNA 对 TNBC 的预测作用仍需进一步的探讨。

3.2.2. Ki67

ki67 是一种增殖细胞的相关抗原, 临床上 ki67 表达水平通常与肿瘤增长速度呈正相关, 与组织分化能力及预后呈负相关。已有研究表明, Ki-67 高表达与新辅助化疗反应增加有关, 并且与预后较差有关[21], 新辅助化疗前 Ki-67 高表达患者的 pCR 高于低表达者[22], 且在 Ki-67 表达高于 20% 的患者中疗效更佳。但有研究证明 ER 阳性肿瘤只有 Ki-67 水平升高才能从辅助紫杉类化疗中获益[23] [24]。因此 Ki67 对于 TNBC 的预测结果尚缺乏定论。

3.2.3. 胞外热休克蛋白 90 α (Heat Shock Protein 90 Alpha, HSP90 α)

研究发现, HSP90 α 的胞外表达与 TNBC 新辅助治疗的疗效显著相关, 且 TNBC 中 HSP90 α 胞外高表达组预后差, 因此是一个潜在的治疗靶点。但因现有的实验为回顾性研究且样本量较小, 尚需进一步研究[25]。

3.3. 肿瘤突变负荷对 TNBC 疗效的预测作用

近年来研究发现, 肿瘤突变负荷(TMB)对于免疫疗效的预测有了一定的进展。TMB 越高, 肿瘤部位的杀伤活性越大, 越容易从免疫抑制剂治疗中获益[26] [27], 因此理论上来说, TMB 有望成为免疫检查点抑制剂(ICIs)疗效的预测指标。

多项研究发现, 高 TMB 的肿瘤患者使用 ICIs 疗效更好[28] [29] [30], 发表在 Nat Genet 上的一篇文章[31]纳入了 1662 例接受过 ICIs 治疗的 10 种肿瘤的患者, 发现在大多数癌症类型中, TMB 较高的患者具有更长的总生存期。但也有研究提出不同观点, SAMSTEIN 等[31]针对单一瘤种 - 神经胶质瘤进行了研究, 结果发现在此瘤种中高 TMB 患者临床获益比低 TMB 患者差; RIZVI 等人对接受免疫检查点抑制剂治疗(PD-1 抑制剂单药或联合 CTLA-4 抑制剂)的非小细胞肺癌患者进行了研究, 发现两组患者的 PFS 获益无显著差异。KEYNOTE-021、189 和 407 研究的结果显示, 组织学类型或者全外显子测序评估的 TMB 与帕博利珠单抗联合含铂化疗或单用含铂化疗的疗效之间无显著相关性。TMB 与乳腺癌相关研究较少, 与免疫联合化疗的疗效关系尚不清楚。尽管 TMB 极具潜力, 但它并不是预测 TNBC 治疗疗效的完美生物标志物。

3.4. 微卫星不稳定性对 TNBC 疗效的预测作用

微卫星不稳定性(MSI)的存在已在多种肿瘤中得以证实, 被认为与肿瘤的发生、发展有关[32]。Le 等人[33]在他们的 II 期试验中, 报告了在确诊不匹配修复缺陷的患者中, 免疫检查点抑制剂的缓解率为 40%~78%, 取决于肿瘤实体差异。Tomita 等报道乳腺癌中 MSI 发生率与患者生存率下降及预后不良有关, 与 MSI 阴性患者相比, MSI 阳性病例肿瘤体积较大、腋窝淋巴结受累数目更多、组织学分期较晚, 提示 MSI 在乳腺癌的发生、发展及预后中起重要作用, 但非直接的因果关系。另有研究表明, 相较于 MSI 阴性的肿瘤细胞, MSI 阳性肿瘤细胞对一些常用的化疗药物敏感性较差, 因此检测乳腺癌患者的 MSI 可作为判断化疗疗效及预后的指标之一。

但乳腺癌中数据具有异质性, 错配修复缺陷或微卫星不稳定的发生率较低[34] [35]。整合全基因测序, 最近的研究结果报告微卫星不稳定性小于 2% [34], 因此很难确定 MSI 乳腺癌(包括 TNBC)的特征。

3.5. PD-L1 状态对 TNBC 治疗疗效的预测作用

细胞及动物实验均证实 PD-L1 高表达起到促进肿瘤发生、发展, 诱导抗肿瘤 T 细胞的凋亡的作用, 且在多种瘤种中得到一致结果。研究发现 PD-L1 在乳腺癌中表达, 且在 TNBC 中表达最高, 同时表达水平与 TNBC 的恶性程度相关, 因此在乳腺癌临床治疗方面 PD-1/PD-L1 抑制剂主要应用于针对 TNBC 的

研究。

有研究发现, PD-L1 表达水平与 ICI 疗效呈正相关[36]如: IMpassion130 实验、KEYNOTE355 实验; 也有研究发现, PD-L1 高表达的患者不能很好地从 ICI 中获益[37], 如: KEYNOTE522 实验中期结果分析。根据上述研究结果可得知 PD-L1 并不是一个优势预测因子。

3.6. TIL 对 TNBC 治疗疗效的预测作用

肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)的存在是早期 TNBC 已知的预后因素, 近年来, TIL 作为预测乳腺癌患者对新辅助化疗反应的标志物越来越受到人们的关注。TIL 已被确定为与早期 TNBC 的生存率改善相关的稳健和独立的预后生物标志物[38] [39]。基于几项大型临床试验的回顾性分析, 治疗实现 pCR 的能力一定程度上依赖 TILs 的水平。此外, Dieci 等[40]研究表明新辅助化疗后残余病灶 TIL 水平是 TNBC 乳腺癌患者的强预后因素, TIL 比例高的患者 5 年总生存率较 TIL 比例低的患者明显增高(91% vs 55%)为。值得注意的是, 最新的研究表明, 即使在没有系统治疗的早期 TNBC 中, TILs 也具有预后意义, 这表明 TILs 的存在可能改善辅助化疗或免疫治疗的候选方案[41]。

TIL 类型较多, 检测 TIL 的表型对肿瘤细胞的杀伤反应及疾病的预后具有重要意义, 它可作为判断乳腺癌患者预后的重要指标。应用流式细胞仪和微阵列技术研究乳腺癌组织中的免疫浸润情况表明: T 淋巴细胞占 TILs 的 75%, IC 类型在很大程度上决定了免疫的类型。在 TIL 亚群分析中, CD8 + T 细胞和 CD4 + Th1 细胞频率增加与预后的良好相关, 其中最主要是 CD8 + T 细胞, 是乳腺癌中突出的免疫参与者[42] [43], 60%的 TNBC 中可见 CD8 + T 细胞浸润[44], 通过分泌穿孔素、颗粒酶和 IFN- γ 杀伤肿瘤细胞, 而另有证据表明, CD8 + T 细胞在激素受体阴性乳腺癌中作用更强[45]。在免疫抑制方面, Treg 扮演着至关重要的角色, Treg 细胞频率增加与预后呈负相关[46] [47], Syed Khaja 等[48]表示, 与正常组织相比, 乳腺癌肿瘤微环境(TME)中可观察到具有免疫抑制特征的 Treg 细胞亚群的聚集。Treg 的免疫抑制作用通过抑制自身反应性 T 细胞来对抗自身免疫性疾病, 而在 TME 中, Treg 通过抑制 CD8 + T 细胞、NK 细胞和 DCs 等 IC 加速肿瘤细胞的增殖、增强肿瘤细胞的浸润能力, 甚至参与转移, 来阻断抗肿瘤反应, 最近的一项荟萃分析报道, Treg 的高浸润与乳腺癌的不良预后有关[49]。

有趣的是, 在 IMpassion130 试验中, TIL 仅能预测 PD-L1 阳性肿瘤中的 ICI 疗效, 表明多因素分析比单因素具有更好的预测潜力。此外研究证明一些携带 TIL 并表达 PD-L1 的实体瘤更有可能对 PD-1/PD-L1 的阻断产生反应[50], 这表明乳腺癌可能也是如此, 因此 TIL 的预测作用仍需进一步探究。

4. 总结及展望

现有的研究说明免疫治疗联合新辅助化疗有着广阔的发展前景, 能够为 TNBC 的治疗提供了新的治疗策略, 但是免疫治疗单药及联合化疗的有效率仍不够理想。因此, 找到一个免疫治疗联合新辅助化疗的 pCR 预测指标筛选出对免疫治疗联合优势人群, 指导 TNBC 患者的治疗方案就显得至关重要, 此方面的研究也在不断增加。

人体免疫系统的复杂性和动态变化给免疫治疗预后标志物的研究带来巨大的挑战, 尽管多种预后标志物被发现, 但是尚没有一种标志物能起到明确预测效果。目前 TIL 的作用得到了一定程度的肯定, 已有研究证明 CD8 + T/Treg 比值越高, 新辅助化疗后获得 pCR 的可能性也越大[51], 且有研究证明 TIL 与 PD-L1 表达水平在预测免疫治疗疗效方面存在相关性, 考虑到二者之间相关性尚未得到一致的结论。CD8 + T 及 Treg 作为活性淋巴细胞, 其细胞活性的高低可能对其预测疗效的作用有着影响, 三者联合预测疗效不失为一个好办法。综上所述, 免疫治疗的出现成为 TNBC 治疗的进程上的里程碑, 研究预后预测标志物筛选优势人群进行合适的治疗迫在眉睫, 多因素分析仍将是研究预后标志物的必经之路。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2017) Cancer Statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **67**, 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21387>
- [2] Chen, W., et al. (2016) Cancer Statistics in China, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **66**, 115-132. <https://doi.org/10.3322/caac.21338>
- [3] Fan, L., et al. (2014) Breast Cancer in China. *The Lancet Oncology*, **15**, e279-e289. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70567-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70567-9)
- [4] Mirzania, M., et al. (2017) Treatment Outcomes and Clinicopathologic Characteristics of Triple-Negative Breast Cancer: A Report from Cancer Institute of Iran. *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research*, **11**, 37-42.
- [5] Cortazar, P. and Geyer, C.E. (2015) Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*, **22**, 1441-1446. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4404-8>
- [6] Wang, H. and Mao, X. (2020) Evaluation of the Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Drug Design, Development and Therapy*, **14**, 2423-2433. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S253961>
- [7] von Minckwitz, G., et al. (2012) Definition and Impact of Pathologic Complete Response on Prognosis after Neoadjuvant Chemotherapy in Various Intrinsic Breast Cancer Subtypes. *Journal of Clinical Oncology*, **30**, 1796-1804. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.8595>
- [8] Cortazar, P., et al. (2014) Pathological Complete Response and Long-Term Clinical Benefit in Breast Cancer: The CTNeoBC Pooled Analysis. *The Lancet*, **384**, 164-172. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8)
- [9] 张蓉, 等. 三阴性乳腺癌含铂类新辅助化疗的研究进展[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2016, 8(1): 43-47.
- [10] 杨辉, 江皓. 新辅助 TAC 化疗对早期乳腺癌患者疗效、细胞免疫功能和 Ki-67 的影响[J]. 中华全科医学, 2017, 15(4): 555-557+671.
- [11] 张明, 等. 不同新辅助化疗方案对三阴性乳腺癌治疗疗效临床分析[J]. 昆明医科大学学报, 2015, 36(1): 65-68+88.
- [12] Sikov, W.M., et al. (2015) Impact of the Addition of Carboplatin and/or Bevacizumab to Neoadjuvant Once-per-Week Paclitaxel Followed by Dose-Dense Doxorubicin and Cyclophosphamide on Pathologic Complete Response Rates in Stage II to III Triple-Negative Breast Cancer: CALGB 40603 (Alliance). *Journal of Clinical Oncology*, **33**, 13-21. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.0572>
- [13] von Minckwitz, G., et al. (2014) Neoadjuvant Carboplatin in Patients with Triple-Negative and HER2-Positive Early Breast Cancer (GeparSixto; GBG 66): A Randomised Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*, **15**, 747-756. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70160-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70160-3)
- [14] Curtis, C., et al. (2012) The Genomic and Transcriptomic Architecture of 2,000 Breast Tumours Reveals Novel Subgroups. *Nature*, **486**, 346-352. <https://doi.org/10.1038/nature10983>
- [15] Schmid, P., et al. (2018) Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **379**, 2108-2121. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809615>
- [16] Schmid, P., et al. (2020) Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **382**, 810-821. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910549>
- [17] Li, Q.X., et al. (2019) Association of Body Mass and Systemic Immune-Inflammation Indices with Endocrine Therapy Resistance in Luminal Breast Cancers. *Journal of International Medical Research*, **47**, 1936-1947. <https://doi.org/10.1177/0300060519831570>
- [18] Xu, J., et al. (2017) Association of Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Platelet/Lymphocyte Ratio with ER and PR in Breast Cancer Patients and Their Changes after Neoadjuvant Chemotherapy. *Clinical and Translational Oncology*, **19**, 989-996. <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1630-5>
- [19] Cihan, Y.B., et al. (2014) Lack of Prognostic Value of Blood Parameters in Patients Receiving Adjuvant Radiotherapy for Breast Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **15**, 4225-4231. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.10.4225>
- [20] 张姍, 等. 长链非编码 RNA XIST 可预测乳腺癌新辅助治疗的敏感性及预后[J]. 肿瘤, 2020, 40(7): 479-487.
- [21] Ács, B., et al. (2017) Ki-67 as a Controversial Predictive and Prognostic Marker in Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Diagnostic Pathology*, **12**, 20. <https://doi.org/10.1186/s13000-017-0608-5>
- [22] Yoshioka, T., et al. (2015) Prognostic Significance of Pathologic Complete Response and Ki67 Expression after Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Breast Cancer*, **22**, 185-191. <https://doi.org/10.1007/s12282-013-0474-2>
- [23] Yerushalmi, R., et al. (2010) Ki67 in Breast Cancer: Prognostic and Predictive Potential. *The Lancet Oncology*, **11**,

- 174-183. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70262-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70262-1)
- [24] Penault-Llorca, F., *et al.* (2009) Ki67 Expression and Docetaxel Efficacy in Patients with Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 2809-2815. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.2808>
- [25] 单宏杰, 等. 三阴性乳腺癌组织胞外 HSP90 α 表达与新辅助化疗预后关系[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(4): 293-297.
- [26] Rooney, M.S., *et al.* (2015) Molecular and Genetic Properties of Tumors Associated with Local Immune Cytolytic Activity. *Cell*, **160**, 48-61. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.12.033>
- [27] Matsushita, H., *et al.* (2012) Cancer Exome Analysis Reveals a T-Cell-Dependent Mechanism of Cancer Immunoediting. *Nature*, **482**, 400-404. <https://doi.org/10.1038/nature10755>
- [28] Hanna, G.J., *et al.* (2018) Frameshift Events Predict Anti-PD-1/L1 Response in Head and Neck Cancer. *JCI Insight*, **3**, e98811. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.98811>
- [29] Goodman, A.M., *et al.* (2018) Genomic Landscape of Advanced Basal Cell Carcinoma: Implications for Precision Treatment with Targeted and Immune Therapies. *Oncoimmunology*, **7**, e1404217. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2017.1404217>
- [30] Johnson, D.B., *et al.* (2016) Targeted Next Generation Sequencing Identifies Markers of Response to PD-1 Blockade. *Cancer Immunology Research*, **4**, 959-967. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-16-0143>
- [31] Samstein, R.M., *et al.* (2019) Tumor Mutational Load Predicts Survival after Immunotherapy across Multiple Cancer Types. *Nature Genetics*, **51**, 202-206. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0312-8>
- [32] Geiersbach, K.B. and Samowitz, W.S. (2011) Microsatellite Instability and Colorectal Cancer. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, **135**, 1269-1277. <https://doi.org/10.5858/arpa.2011-0035-RA>
- [33] Le, D.T., *et al.* (2015) PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *The New England Journal of Medicine*, **372**, 2509-2520. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal500596>
- [34] Davies, H., *et al.* (2017) Whole-Genome Sequencing Reveals Breast Cancers with Mismatch Repair Deficiency. *Cancer Research*, **77**, 4755-4762. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-1083>
- [35] Mills, A.M., *et al.* (2018) The Relationship between Mismatch Repair Deficiency and PD-L1 Expression in Breast Carcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology*, **42**, 183-191. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000949>
- [36] Borghaei, H., *et al.* (2015) Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **373**, 1627-1639. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal507643>
- [37] Carbone, D.P., *et al.* (2017) First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **376**, 2415-2426. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal613493>
- [38] Adams, S., *et al.* (2014) Prognostic Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple-Negative Breast Cancers from Two Phase III Randomized Adjuvant Breast Cancer Trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *Journal of Clinical Oncology*, **32**, 2959-2966. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.55.0491>
- [39] Dieci, M.V., *et al.* (2015) Prognostic and Predictive Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Two Phase III Randomized Adjuvant Breast Cancer Trials. *Annals of Oncology*, **26**, 1698-1704. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv239>
- [40] Dieci, M.V., *et al.* (2014) Prognostic Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes on Residual Disease after Primary Chemotherapy for Triple-Negative Breast Cancer: A Retrospective Multicenter Study. *Annals of Oncology*, **25**, 611-618. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt556>
- [41] Leon-Ferre, R.A., *et al.* (2018) Impact of Histopathology, Tumor-Infiltrating Lymphocytes, and Adjuvant Chemotherapy on Prognosis of Triple-Negative Breast Cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, **167**, 89-99. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4499-7>
- [42] Mahmoud, S.M., *et al.* (2011) Tumor-Infiltrating CD8⁺ Lymphocytes Predict Clinical Outcome in Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **29**, 1949-1955. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.5037>
- [43] Seo, A.N., *et al.* (2013) Tumour-Infiltrating CD8⁺ Lymphocytes as an Independent Predictive Factor for Pathological Complete Response to Primary Systemic Therapy in Breast Cancer. *British Journal of Cancer*, **109**, 2705-2713. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.634>
- [44] Pelekanou, V., *et al.* (2017) Erratum to: Effect of Neoadjuvant Chemotherapy on Tumor-Infiltrating Lymphocytes and PD-L1 Expression in Breast Cancer and Its Clinical Significance. *Breast Cancer Research*, **19**, 109. <https://doi.org/10.1186/s13058-017-0898-2>
- [45] Xue, D., *et al.* (2018) Role of Regulatory T Cells and CD8⁺ T Lymphocytes in the Dissemination of Circulating Tumor Cells in Primary Invasive Breast Cancer. *Oncology Letters*, **16**, 3045-3053. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8993>
- [46] Gu-Trantien, C., *et al.* (2013) CD4⁺ Follicular Helper T Cell Infiltration Predicts Breast Cancer Survival. *Journal of*

-
- Clinical Investigation*, **123**, 2873-2892. <https://doi.org/10.1172/JCI67428>
- [47] Pedroza-Gonzalez, A., *et al.* (2011) Thymic Stromal Lymphopoietin Fosters Human Breast Tumor Growth by Promoting Type 2 Inflammation. *Journal of Experimental Medicine*, **208**, 479-490. <https://doi.org/10.1084/jem.20102131>
- [48] Syed Khaja, A.S., *et al.* (2017) Preferential Accumulation of Regulatory T Cells with Highly Immunosuppressive Characteristics in Breast Tumor Microenvironment. *Oncotarget*, **8**, 33159-33171. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16565>
- [49] Shang, B., *et al.* (2015) Prognostic Value of Tumor-Infiltrating FoxP3⁺ Regulatory T Cells in Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 15179. <https://doi.org/10.1038/srep15179>
- [50] Tumeh, P.C., *et al.* (2014) PD-1 Blockade Induces Responses by Inhibiting Adaptive Immune Resistance. *Nature*, **515**, 568-571. <https://doi.org/10.1038/nature13954>
- [51] Ladoire, S., *et al.* (2008) Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy of Breast Carcinoma Is Associated with the Disappearance of Tumor-Infiltrating foxp3⁺ Regulatory T Cells. *Clinical Cancer Research*, **14**, 2413-2420. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-4491>