

基于COMMD10基因在三阴性乳腺癌中构建CD8+T细胞相关的预后模型

邹玲, 吴冬娣, 李健, 周伯宣, 武彪

南昌大学第一附属医院乳腺专病中心, 江西 南昌

收稿日期: 2025年3月27日; 录用日期: 2025年4月20日; 发布日期: 2025年4月27日

摘要

目的: 为探索COMMD10基因在三阴性乳腺癌(TNBC)治疗与预后中的作用, 我们构建了一个基于COMMD10相关基因的预后模型。该模型旨在帮助评估患者的生存情况并制定治疗方案。方法: 研究数据来自GEO和TCGA数据库, 纳入TNBC患者的基因表达数据及临床信息。我们首先通过Spearman相关性分析筛选出78个与COMMD10表达相关的基因, 通过LASSO多因素COX回归分析识别独立预后基因并构建风险评分。结果: 筛选了5个关键基因用于构建风险评分模型, 根据这些基因构建的风险评分模型, 能将患者分为高风险组和低风险组。通过生存曲线和ROC曲线验证发现, 该模型在训练集和验证集中均表现良好。进一步分析显示, 高低风险组患者的免疫细胞浸润程度、免疫检查点分子表达以及化疗药物敏感性存在显著差异。结论: 这些发现表明, COMMD10相关模型不仅能预测TNBC患者的预后, 还能个性化治疗提供依据。

关键词

三阴性乳腺癌, COMMD10, 预后预测模型

Construction of a CD8+T-Cell-Associated Prognostic Model Based on the COMMD10 Gene in Triple-Negative Breast Cancer

Ling Zou, Dongdi Wu, Jian Li, Boxuan Zhou, Biao Wu

Breast Specialized Disease Center, The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang Jiangxi

Received: Mar. 27th, 2025; accepted: Apr. 20th, 2025; published: Apr. 27th, 2025

文章引用: 邹玲, 吴冬娣, 李健, 周伯宣, 武彪. 基于 COMMD10 基因在三阴性乳腺癌中构建 CD8+T 细胞相关的预后模型[J]. 亚洲肿瘤科病例研究, 2025, 14(1): 1-13. DOI: 10.12677/acrp.2025.141001

Abstract

Objective: To explore the role of COMMD10 gene in the treatment and prognosis of triple-negative breast cancer (TNBC), we constructed a prognostic model based on COMMD10-related genes. The model was designed to help assess patient survival and develop a treatment plan. **Methods:** Data were obtained from the GEO and TCGA databases, which contain gene expression data and clinical information of TNBC patients. We first screened 78 genes associated with COMMD10 expression by Spearman correlation analysis, identified independent prognostic genes, and constructed risk scores by LASSO multifactorial COX regression analysis. **Results:** Five key genes were selected for risk score model construction, and the risk score models constructed based on these genes were able to classify patients into high-risk and low-risk groups. The model was validated using survival curves and ROC curves and was found to perform well in both the training and validation sets. Further analysis revealed significant differences in the degree of immune cell infiltration, expression of immune checkpoint molecules, and chemotherapeutic drug sensitivity between patients in the high-risk and low-risk groups. **Conclusion:** These results suggest that the COMMD10-related model can not only predict the prognosis of TNBC patients, but also provide a basis for personalized treatment.

Keywords

Triple Negative Breast Cancer, COMMD10, Prognostic Predictive Modeling

Copyright © 2025 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. 引言

根据国际癌症研究机构最新统计, 乳腺癌已取代肺癌成为全球女性发病率最高的恶性肿瘤[1]。其中三阴性乳腺癌(TNBC)因缺乏雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人表皮生长因子受体 2 (HER-2)这三个关键治疗靶点, 约占所有乳腺癌病例的 15%~20% [2]。这类肿瘤具有独特的生物学特性: 不仅生长速度快、容易发生远处转移, 还存在显著的肿瘤内部异质性, 导致不同患者甚至同一患者不同病灶对治疗的反应差异极大。虽然 TNBC 肿瘤组织中通常含有较多免疫细胞, 理论上对免疫治疗更敏感, 但目前临床实践中仍以传统化疗为主。

铜代谢 MURR 1 结构域(COMMD)家族是近几十年才发现的。它由 10 个家族成员(COMMD 1~COMMD 10)组成, 其特征在于通过在蛋白质的羧基末端存在高度保守且独特的称为 COMM 结构域的基序, 其作为 COMMD-COMMD 蛋白质相互作用的界面[3]。这些成员在整个进化过程中高度保守, 并具有某些共同的功能特性, 包括转录因子 NF- κ B 活性[3]、免疫应答[4]、铜稳态[5]、胞内分选[6]和上皮钠通道功能的调节[3]。该家族成员 COMMD10 的功能研究显示, 其在多种实体瘤中扮演重要角色: 在结直肠癌中, COMMD10 通过与 NF- κ B 信号通路中的 p65 亚基结合, 阻止其进入细胞核发挥促癌作用, 从而抑制肿瘤细胞的侵袭能力[7]; 在肝癌模型中, COMMD10 不仅能通过下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达诱导癌细胞死亡, 还能通过调节细胞内铜铁离子平衡, 打破 HIF-1 α /CP 形成的促血管生成正反馈环, 使肿瘤细胞对放疗更敏感[8]; 但在胃癌中, COMMD10 表达可抑制胃癌细胞 DNA 损伤修复, 加重 DNA 损伤, 激活 ATM-p53 信号通路, 从而促进胃癌进展[9]。另外, COMMD10 通过干扰铜铁平衡促进铁死亡, 提高肝癌细胞对放疗的敏感性[8]。最新研究还发现它对肝脏巨噬细胞功能至关重要。京都基因和基因组百科

全书(KEGG)分析显示, COMMD10 及其相互作用蛋白主要富集在癌症相关通路、低氧响应、泛素化蛋白降解、细胞内吞作用等生物学过程中[10]。然而, 目前尚未在乳腺癌中研究 COMMD10。

本研究首次将 COMMD10 基因特征与 TNBC 预后相结合, 通过多组学数据分析构建了包含 5 个关键基因的预测模型。该模型在独立验证队列中表现出优异的预测效能, 能够有效区分高风险复发人群。结合化疗药敏测试和免疫微环境分析, 旨在为这类难治性乳腺癌开发更精准的治疗方案。

2. 材料和方法

2.1. 数据收集和处理

我们从 TCGA 数据库获取了 1098 例乳腺癌样本的 RNA 测序数据和临床信息, 结合临床资料筛选出 ER-、PR-、HER2-三阴性乳腺癌患者, 剔除不完整数据后保留 139 例样本用于后续分析。同时从 GEO 数据库下载了 GSE103091 数据集的 107 例三阴性乳腺癌样本数据作为验证集。数据处理方面, 我们将 FPKM 或 $\log_2(\text{FPKM} + 0.1)$ 标准化后的表达谱转换为 TPM 值, 再进一步进行 $\log_2(\text{TPM} + 0.1)$ 转换。最后利用 KM-plotter 数据库分析 COMMD10 基因表达水平与不同临床特征乳腺癌患者预后的相关性。

2.2. 筛选标记基因及预后预测模型的构建和评估

从 TCGA 数据库下载了 RNA-seq 数据和临床样本信息并处理。用 EPIC、MCPCOUNTER、TIMER 这三种免疫浸润评分算法筛选出 CD8+T 细胞, 从已发表文献获取 CD8+T 细胞标记基因。把从 TCGA 收集的 TNBC 病例用来构建预后模型, 用 Spearman 系数测定标记基因和 COMMD10 基因的表达相关性。按 $P < 0.05$ 且相关系数 $|r| > 0.2$ 的条件选出 78 个基因, 再用 K-M 生存曲线从这 78 个基因里鉴定出 56 个预后相关基因。为避免过度拟合, 对有意义($P < 0.05$)的预后相关基因做 LASSO 回归分析, 最终筛选出 5 个有独立预后价值的基因来构建风险评分。患者风险评分公式是: 风险评分 = 基因 1 $\times$ 系数 1 + 基因 2 $\times$ 系数 2... + 基因 $n \times$ 系数 n 。根据中位危险度评分把患者分成高危组 and 低危组。用 R 程序包“生存”生成 K-M 生存曲线, 看两组生存率差异; 用 R 软件包“survivalROC”生成时间依赖性受试者工作特征(ROC)曲线, 评估预后模型预测能力。使用 R 语言中“survival”包对此预后模型及临床病理特征(年龄、淋巴结受累情况、远处转移情况)进行单因素和多因素 COX 回归分析验证该预后模型的风险评分是否为乳腺癌患者的独立预后因素, 再生成诺莫图。使用 R 语言中的“clusterProfiler”包对关键基因进行功能富集分析, 研究其在三阴性乳腺癌中的可能参与的相关通路。

2.3. 免疫治疗和药物敏感性分析

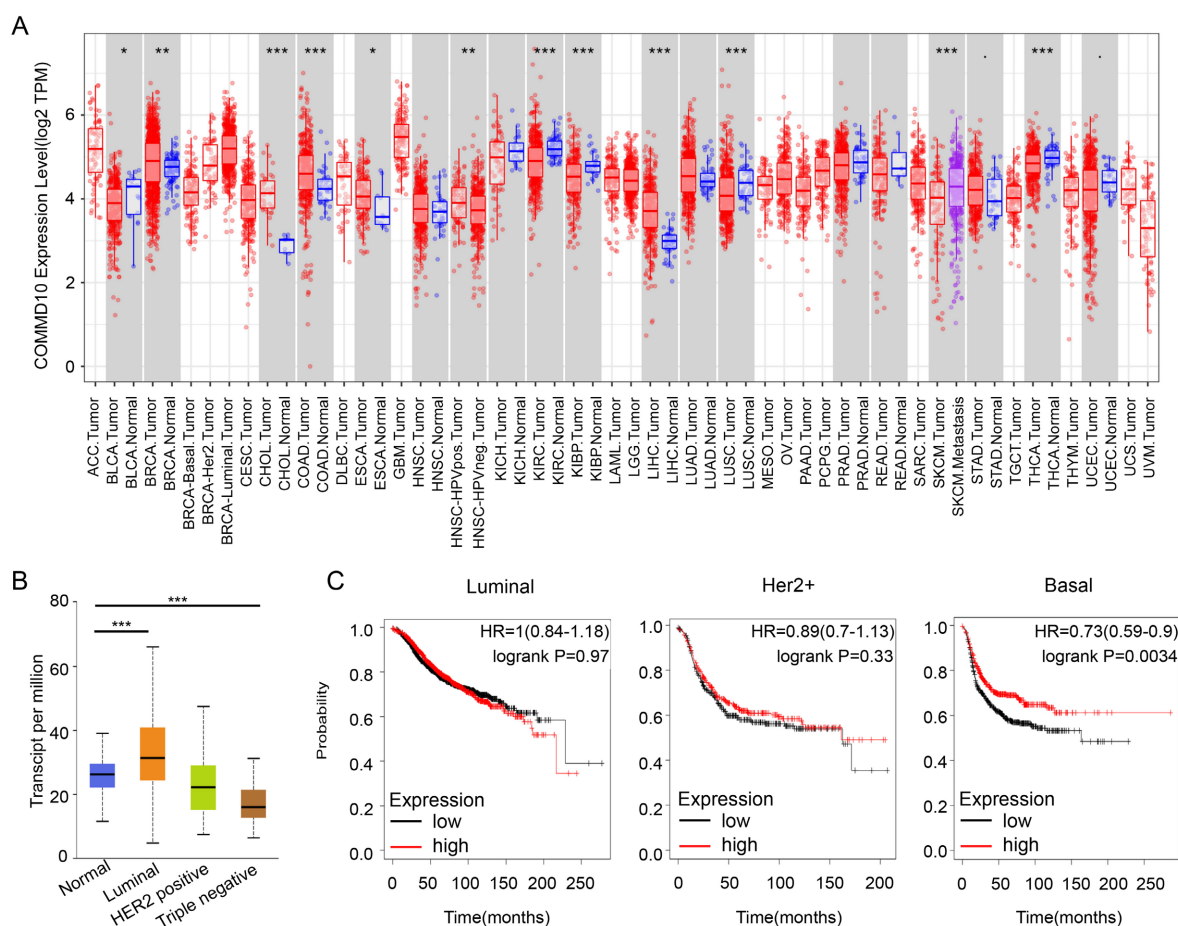
从癌症免疫组图谱(The Cancer Immunome Atlas, TCIA)数据库下载了包含 24 个免疫浸润细胞评分以及每个样品免疫表型评分(IPS)的文件, 同时把文件里未知或没明确指定的数据都删除。接着利用癌症药物敏感性基因组学(Genomics of Drug Sensitivity in Cancer, GDSC)数据库里的岭回归模型, 通过“oncoPredict”这个软件包, 计算了 TCGA-TNBC 中一些药物的半最大抑制浓度(IC50)值。之后用 t 检验的方法, 比较了高风险组和低风险组在这些药物 IC50 值上的差异, 从而完成了药物敏感性的预测工作。这样做有助于更深入地了解不同风险组患者对特定药物的敏感情况, 为后续的个性化治疗提供有价值的参考依据。通过这些步骤, 能够更精准地评估药物在不同人群中的效果, 为癌症治疗方案的制定提供更科学的支持。

3. 结果

3.1. COMMD10 在乳腺癌中的表达

我们从癌症基因图谱(TCGA)数据库获取数据后, 发现 COMMD10 蛋白在多种癌症中的表达存在明

显差异。如图 1(A)所示, 这种差异在不同肿瘤类型间尤为突出。此前已有研究指出, COMMD10 在肝癌和结肠癌的发展中扮演重要角色, 但是它在乳腺癌中是否也有类似作用尚未可知。为了深入探究, 我们特别分析了 COMMD10 在乳腺癌不同亚型中的表达情况。结果发现了一个有趣的现象: 在管腔样型乳腺癌中, COMMD10 的表达水平明显高于正常乳腺组织; 而在三阴性乳腺癌中, 该蛋白的表达却显著低于正常组织(图 1(B))。为了评估这一差异对患者预后的影响, 我们进行了生存分析。结果显示, 在管腔样型和 HER2 阳性型乳腺癌患者中, COMMD10 的表达水平与疾病复发风险没有明显关联。但在三阴性乳腺癌患者中, 情况截然不同, COMMD10 表达量的高低直接影响患者预后。从图 1(C)可以清晰看到, 在三阴性乳腺癌群体中, COMMD10 低表达组的患者预后明显更差。这一结果与图 1(B)中观察到的表达趋势完全吻合, 说明 COMMD10 的表达水平可能是三阴性乳腺癌患者预后的重要指标。



A: COMMD10 在泛癌中的表达; B: COMMD10 在乳腺癌不同分子亚型中的表达; C: COMMD10 与乳腺癌不同亚型预后的关系; *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$; ***, $P < 0.001$ 。

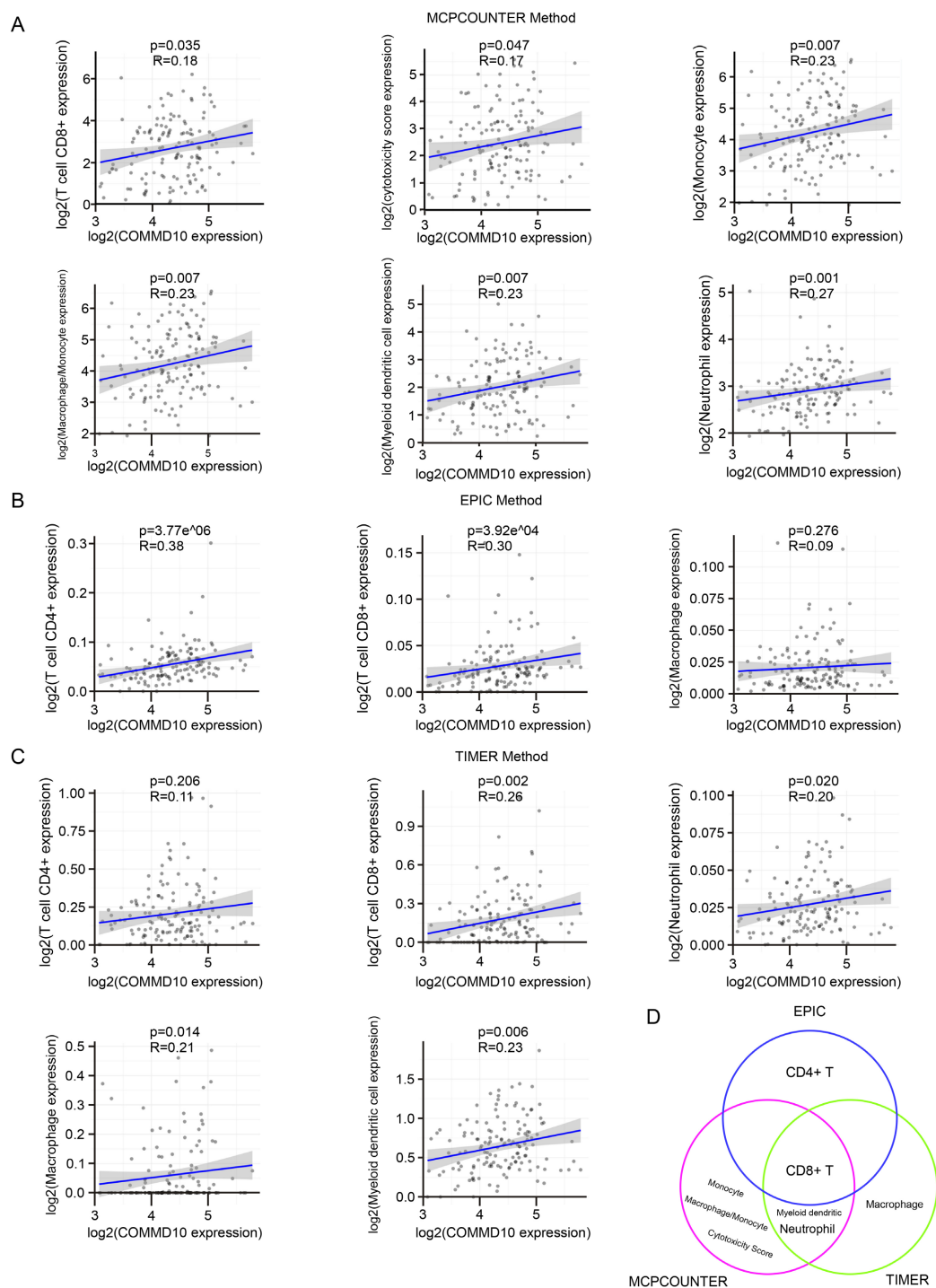
Figure 1. Expression of COMMD10 in breast cancer

图 1. COMMD10 在乳腺癌中的表达

3.2. 构建与 COMMD10 相关的预后模型

在 TCGA 数据库分析中, 我们首先用三种方法(MCPCOUNTER, TIMER, EPIC)分析了 TNBC 里哪些免疫细胞的活跃程度和 COMMD10 基因有关(图 2(A)~(C))。通过对比发现, CD8+T 细胞是这三种方法共同指向的关键细胞类型(图 2(D))。众所周知, CD8+T 细胞是专门攻击癌细胞的核心免疫细胞, 这类细胞

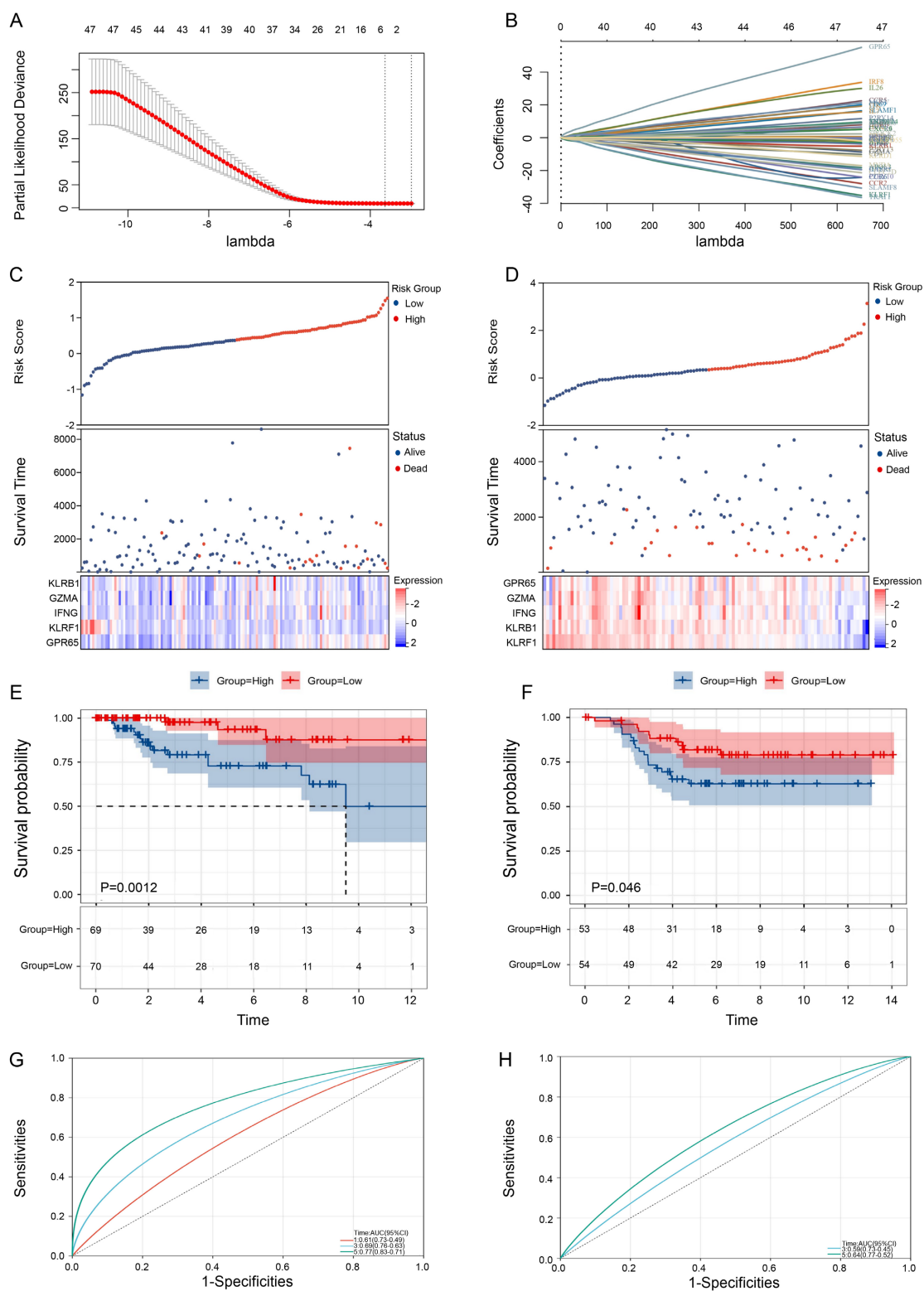
及其相关基因已经被证实和患者预后密切相关。加上之前发现 COMMD10 能促进 CD8+T 细胞向肿瘤组织聚集, 我们决定重点研究这两者的关系。



A: MCPCOUNTER; B: EPIC; C: TIMER TNBC 中免疫细胞浸润与 COMMD10 表达的关系; D: 三种方法中与 COMMD10 表达相关的重叠免疫细胞类型。

Figure 2. Relationship between COMMD10 expression and immune cell infiltration in tumor

图 2. COMMD10 表达与肿瘤中免疫细胞浸润关系



A、B: LASSO 回归构建 COMMD10 相关的预后模型; C: 训练集; D: 验证集风险因子图; E: 训练集; F: 验证集 K-M 曲线; G: 训练集; H: 验证集 ROC 曲线。

Figure 3. Construction and validation of prognostic model
图 3. 预后模型的构建与验证

通过数据分析,我们找到了 190 个与 CD8+T 细胞活性高度相关的基因,其中 78 个同时和 COMMD10 基因表达显著相关($R > 0.2$ 且 $P < 0.05$)。接下来,我们用 TCGA 里的 TNBC 数据作为训练集,进一步筛选出 51 个对预后具有预测价值的基因。然后用 Lasso 回归方法建立了预测模型,具体计算公式是: 风险评分 = $(-0.0779)*KLRB1 + (-0.0436)*GZMA + (-0.1273)*IFNG + (-0.5135)*KLRF1 + (0.6588)*GPR65$ (图 3(A)、图 3(B))。

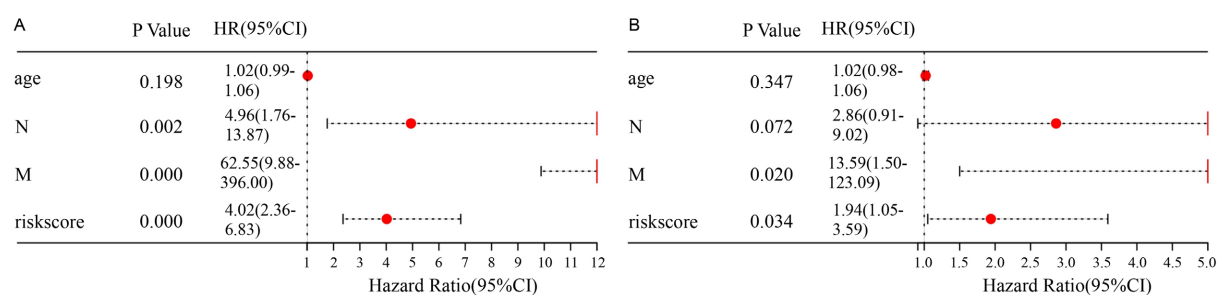
根据这个公式,我们给每个患者算出风险评分,并用中位数把患者分成两组:低风险组 70 人,高风险组 69 人。结果发现,高风险组患者死亡时间明显更早(图 3(C)),生存分析显示他们的总生存期显著更短($P < 0.05$, 图 3(E))。通过 ROC 曲线评估模型预测能力,结果显示 1 年、3 年和 5 年生存率的曲线下面积分别达到 0.61、0.69 和 0.77 (图 3(G))。

3.3. 验证预后模型的预测价值

为了验证模型的可靠性,我们在另一个数据集 GSE103091 中进行了测试。使用和之前相同的风险评分公式,计算了这个数据库中患者的风险值。结果和之前的发现一致:高风险组患者死亡时间明显更早(图 3(D))。接着用同样的中位数标准将患者分成两组,高风险组 53 人,低风险组 54 人。生存分析显示,低风险组患者的总生存期显著更长($P < 0.05$, 图 3(F))。同时,ROC 曲线的 3 年和 5 年生存率的曲线下面积分别达到 0.59、0.64 (图 3(H)),进一步验证了模型的预测效果。

3.4. 风险评分联合临床病理特征的列线图的构建

为验证该预后模型风险评分是否可以作为判断乳腺癌临床患者生存预后的独立因素,结合临床病理特征进行单因素 COX 回归分析和多因素 COX 回归分析,结果绘制森林图(图 4)。在单因素 COX 回归分析中,淋巴结受累情况、远处转移情况、预后模型风险评分均可作为乳腺癌患者的生存预后的独立预测因素,而在多因素 COX 回归分析中只有远处转移情况和预后模型风险评分可作为乳腺癌患者的生存预后的独立预测因素。

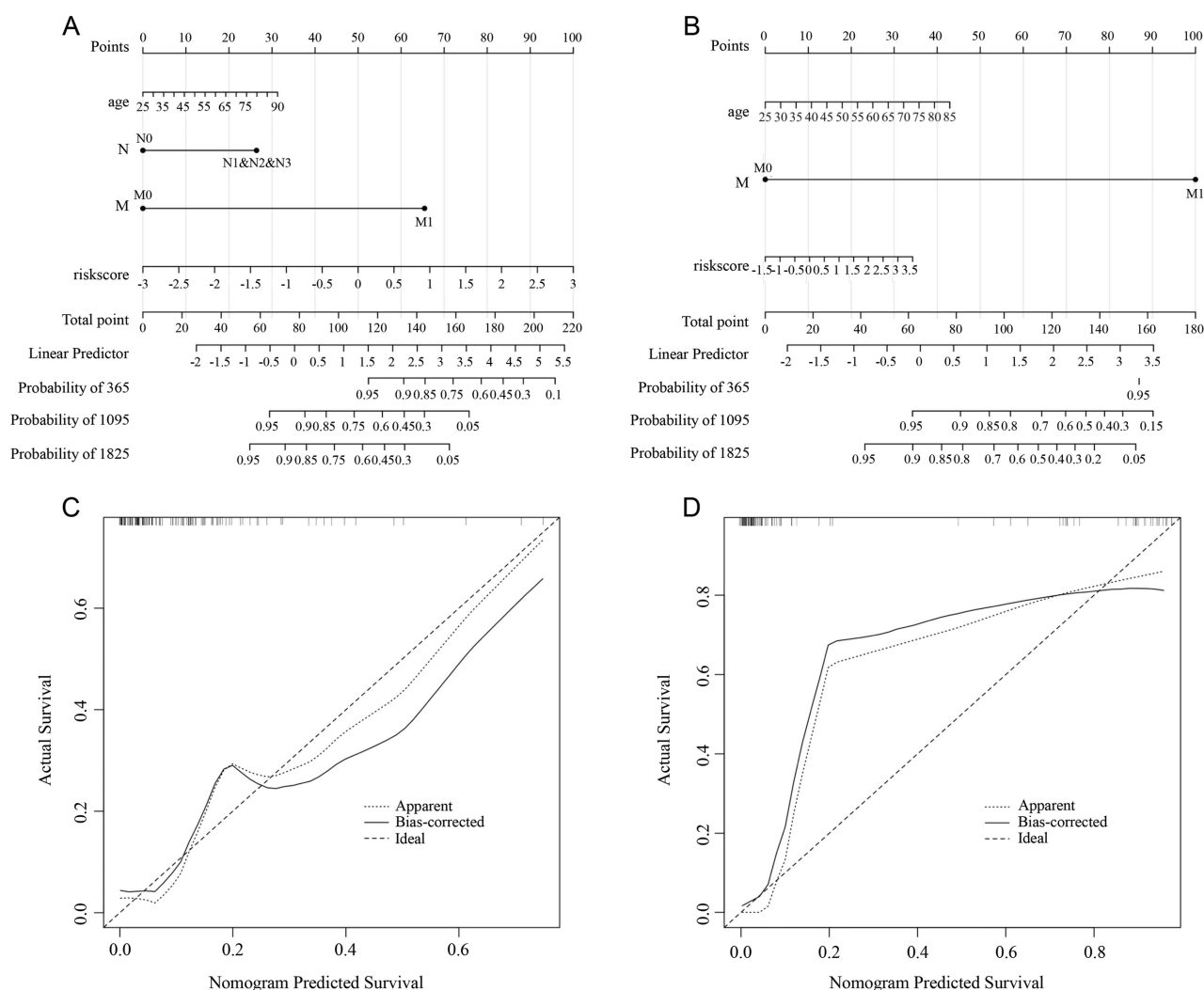


A: 结合临床病理特征的单因素 COX 回归分析; B: 结合临床病理特征的多因素回归分析。

Figure 4. Predictive model COX regression analysis

图 4. 单因素及多因素 COX 回归分析模型对 TNBC 的预测价值

列线图能够用于多指标联合诊断或预测疾病的发生和发展。整合生存时间、生存状态和这些独立预后因素包括年龄、N 分期、M 分期和模型构建预后诺模图(图 5(A), 图 5(B)), 并绘制校准曲线以检验诺模图的有效性。直观显示了临床病理变量与 OS 的 1 年、3 年和 5 年生存概率之间的关系(图 5(C), 图 5(D))。如图所示, 1 年、3 年和 5 年的校准曲线显示了我们的结果和预测值的一致性, c 指数分别为 0.842, 95% CI (0.753~0.931), P 值 = $6.21e-14$; 0.883, 95% CI (0.836~0.929), P 值 = $2.49e-58$ 。结果显示, 该列线图能较好地预测乳腺癌患者的预后, 对今后乳腺癌患者的个体化诊断和治疗有一定的指导意义。



A: 训练集; B: 验证集用于预测 1 年、3 年和 5 年 OS 的列线图。C: 训练集; D: 验证集 1 年、3 年和 5 年的校准曲线。

Figure 5. Construction of Nomogram

图 5. 诺莫图的构建

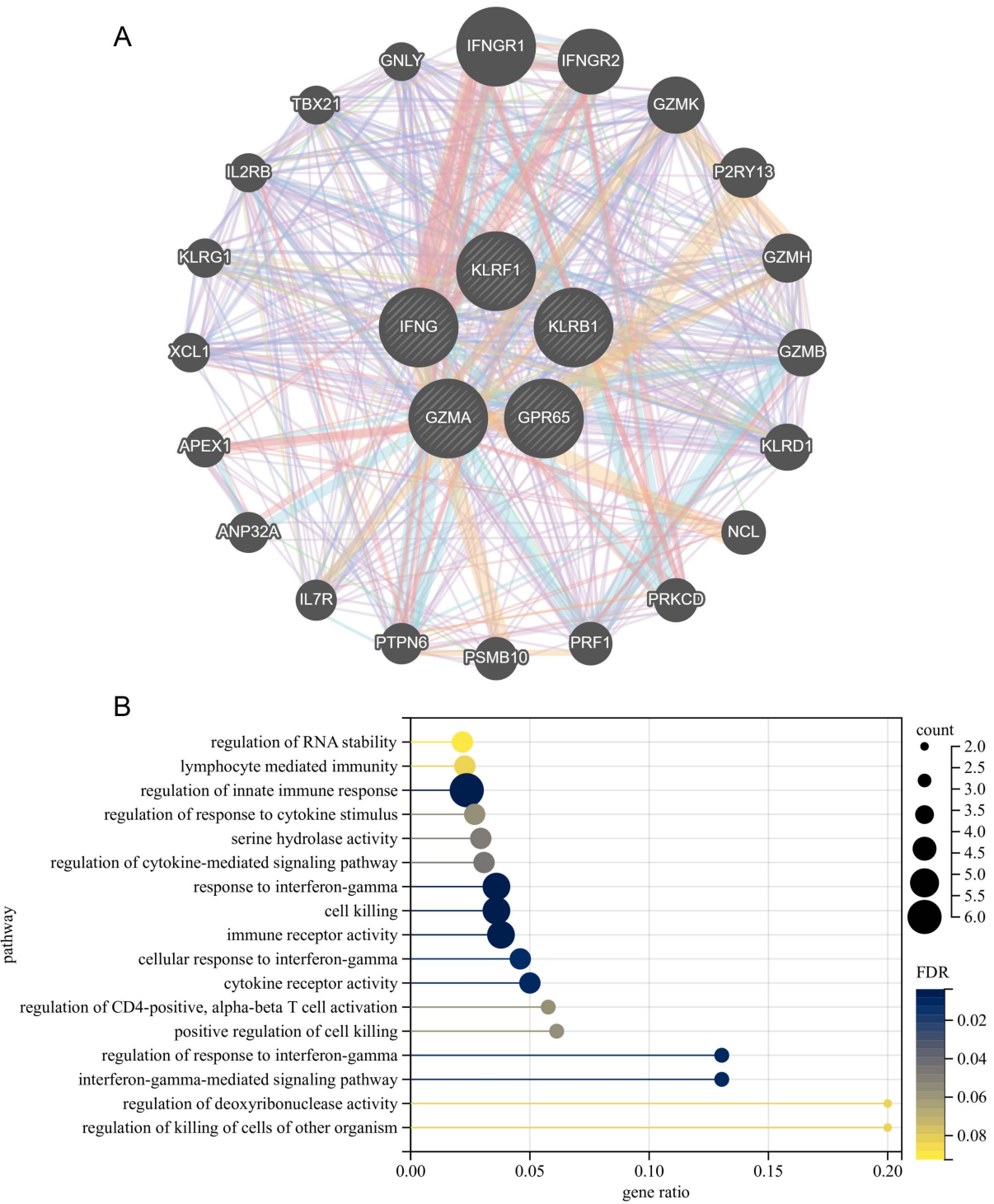
3.5. 预测模型的相互作用网络及功能富集分析

对预测模型的关键基因构建相互作用网络并对其进行富集分析, 结果如图 6(A)所示, 发现预测模型的 5 个关键基因及其 20 个共表达基因和 644 条连接, 参与多种免疫通路调控(图 6(B)), 主要涉及对细胞因子刺激反应的调控、细胞因子介导的信号通路的调控、对干扰素- γ 的反应、细胞杀伤、免疫受体活性、细胞对干扰素- γ 的反应、细胞因子受体活性、细胞杀伤的正向调控、对干扰素- γ 反应等等通路。可以看出, 预测模型对干扰素- γ 、细胞因子和细胞杀伤等免疫活动从多个通路共同调节。

3.6. 预测评分的免疫分析和药物敏感性分析

从图 7(A)中我们可以观察到一个重要现象: 大部分已知的免疫调控基因与风险评分呈现明显的反向关系。这意味着在低风险患者群体中, 这些关键的免疫调节分子表达水平较高, 为免疫治疗提供了更多可作用的靶点。免疫细胞浸润的气泡图分析(图 7(B))可以发现风险评分与 NK 细胞、Tex、Tgd、Tfh 的水

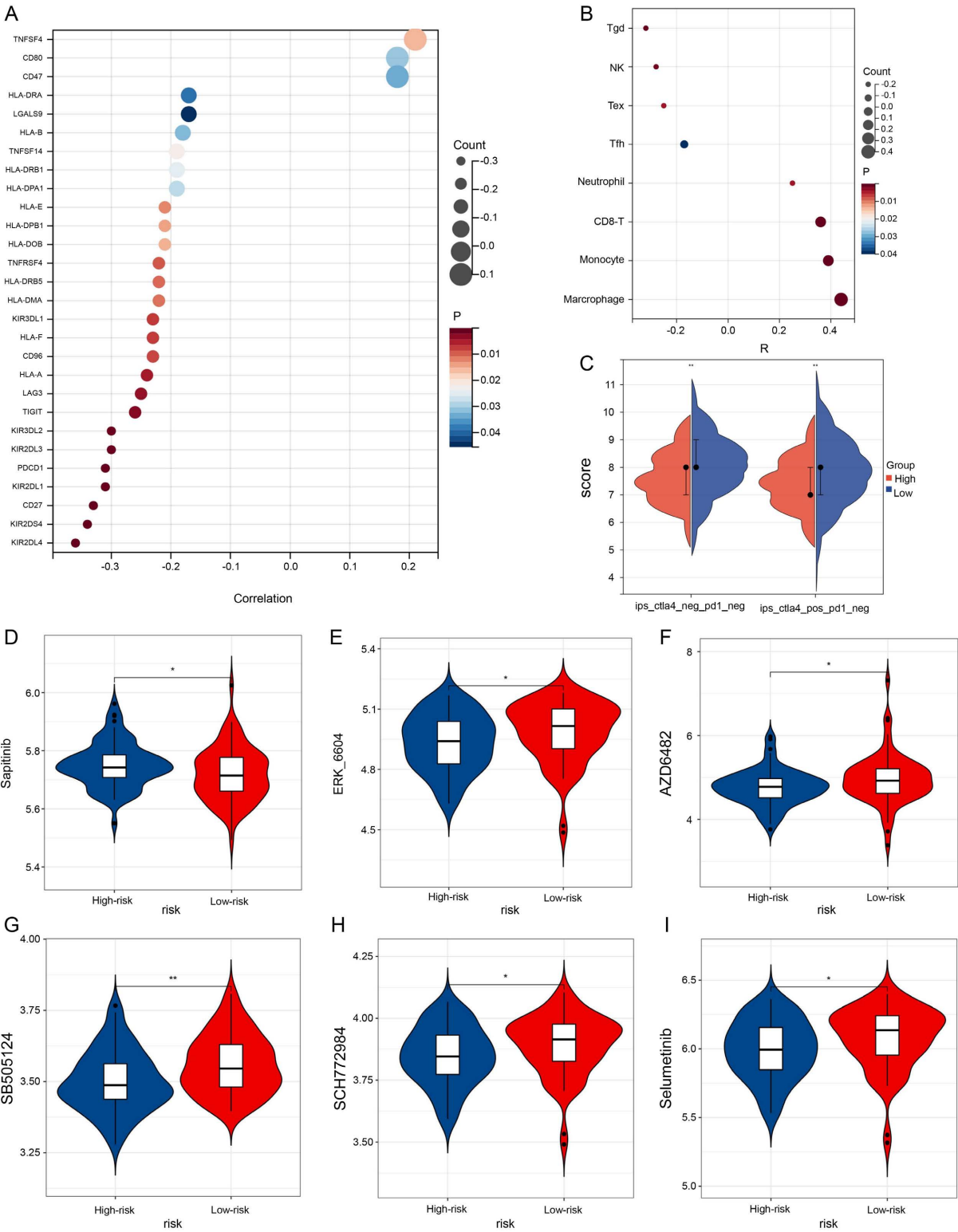
平呈负相关，与浸润的 CD8+细胞、树突状细胞、巨噬细胞、单核细胞的水平呈正相关。前者是直接攻击癌细胞的，后者则负责将癌细胞的信息传递给其他免疫细胞。



A: 预测模型关键基因及共表达基因分析; B: 预测模型通路富集分析。

Figure 6. Enrichment analysis of the prediction model

图 6. 预测模型的富集分析



A: 免疫检查点基因; B: 免疫细胞浸润评分与预后模型的相关性; C: 免疫治疗评分差异; D-I: 化疗药物 IC50 值差异; *, P < 0.05; **, P < 0.01; ***, P < 0.001。

Figure 7. Immunoanalysis and drug sensitivity analysis
图 7. 免疫分析和药物敏感性分析

在图 7(C)的分析中, 我们特别关注了不同风险组对两种主流免疫治疗药物的响应差异。数据显示, 在抗 PD-1 治疗无效的患者群体中, 高风险组的治疗有效率均低于低风险组。这可能是因为高风险患者体内负责激活免疫反应的基因表达水平较低, 导致免疫系统无法有效识别和攻击肿瘤细胞。

为了研究患者风险分层与药物反应的关系, 通过 oncoPredict R 包分析了常用化疗药物在不同风险人群中的敏感性差异。结果显示, 低风险组患者对 EGFR 抑制剂 Sunitinib 的药物有效性指标(IC50 值)显著更低, 意味着他们对这种靶向药更敏感(图 7(D))。有趣的是, 高风险群体对另外几类药物表现出独特的敏感性: ERK 通路抑制剂(如 ERK_6604 和 SCH772984)、PI3K β 选择性抑制剂(AZD6482)、TGF- β I 型受体阻滞剂(SB505124), 以及 MEK 1/2 抑制剂 Selumetinib)在高风险组中的药物半数抑制浓度明显更低(图 7(E)~(I))。这表明高风险患者可能更适合接受这些信号通路靶向治疗。

4. 讨论

乳腺癌是女性最常见的癌症类型, 近年来发病率持续上升[11]。这种疾病存在明显个体差异, 不同患者的病情发展和治疗效果可能相差很大[12][13]。虽然现代医学已经发展出手术切除、放射治疗、化学药物治疗、内分泌调节治疗以及靶向精准治疗等多种手段, 但仍有部分患者面临癌症复发转移或药物耐药的问题, 使得治疗效果不理想[14][15]。三阴乳腺癌(TNBC)约占乳腺癌病例的 15%~20%, 这类肿瘤的显著特征是雌激素受体(ER)和孕激素受体(PR)表达缺失, 同时人表皮生长因子受体 2 (HER2)也不出现扩增[16]。与其他类型乳腺癌相比, TNBC 往往生长更快、侵袭性更强, 患者预后情况和生存质量明显更差[17]。由于缺乏 ER 和 HER2 这样明确的治疗靶点, 目前化疗仍是三阴乳腺癌患者的主要治疗选择[18]。以蒽环类药物多柔比星(DOX)为例, 虽然作为一线化疗药物广泛应用, 但长期使用容易使肿瘤细胞产生耐药性, 这也是癌症治疗面临的普遍难题[19]。近年来, 基于高通量测序技术的生物信息学研究取得突破性进展。王教授团队[20]通过整合 TCGA 数据库的 587 例 TNBC 样本, 构建了包含 PARP1、RAD51 等 6 个 DNA 损伤修复基因的预后模型。该模型在多队列验证中显示出优异的预测效能。随后, Peng 等[21]通过全基因组测序结合机器学习算法, 开发了包含 B3GALT5-AS1、KIF5A 等 7 个基因的预后模型, 在淋巴结阴性患者队列中实现了更精准的生存。

基因 COMMD10 作为近年肿瘤学领域的研究热点, 其功能机制研究呈现多维特征。该基因通过调控细胞代谢重编程及关键信号通路(如 NF- κ B 通路) [3], 在肿瘤起始阶段即发挥重要作用。值得注意的是, COMMD10 的调控功能具有显著的肿瘤类型特异性, 在胃癌中表现为促癌基因特性[9], 而在乳腺癌中则呈现抑癌效应, 这种功能异质性为精准医学研究提供了新视角。

在这里, 我们发现基因 COMMD10 具有作为免疫调节剂的潜力, 并且基于 COMMD10 的风险模型是预后的独立预后指标, 并且与免疫应答相关。我们首先发现 COMMD10 基因在三阴性乳腺癌中低表达, 且高表达 TNBC 患者预后更好。既往研究表明, TNBC 中 NF- κ B 通路异常激活促进肿瘤细胞存活和增殖, 而抑制 TNBC 中的 NF- κ B 通路可以增强抗肿瘤疗效[22]。COMMD10 作为 NF- κ B 通路的负调控因子, COMMD10 低表达可能解除对 NF- κ B 的抑制, 加剧 TNBC 的恶性表型。随后, 通过免疫浸润分析发现 COMMD10 表达与三阴性乳腺癌免疫微环境中的 CD8+T 细胞浸润水平相关。然后, 使用 RNA-seq 数据, 我们确定了 78 个与 COMMD10 显著相关的 CD8+T 细胞相关基因。此外, 还鉴定了 5 个候选基因(KLRB、GZMA、IFNG、KLRF1 和 GPR65), 并用于构建风险模型。最后, 基于模型的风险评分用于预测预后, 且在多个验证数据集上表现良好, 我们将预测模型与临床特征相结合构建了进行了单因素及多因素 COX 回归分析, 并构建了诺莫图。我们还进行了免疫浸润分析, 发现高风险组和低风险组在免疫细胞浸润方面存在显著差异, 高风险组中大部分免疫抑制相关免疫细胞的丰度较高, TNFSF4、CD80、CD27 等免疫检查点也在高风险组中呈现高表达, 这也可能是其免疫逃逸的原因之一。此外, 本研究还使用 OncoPredict

包进行了药物敏感性分析,发现高风险组和低风险组对某些化疗药物的敏感性存在差异。这五种药物在肿瘤中均可通过细胞因子途径上调 IFN- γ , 并增加 CD8+T 细胞活性, 诱导肿瘤细胞免疫原性细胞死亡。这些结果为临床治疗提供了一些有价值的参考。

5. 结论

综上所述,本研究的主要价值在于开发了一种基于 COMMD10 基因特征的三阴乳腺癌(TNBC)预后评估模型。研究同时分析了化疗药物敏感性、免疫细胞浸润及免疫检查点蛋白表达等关键指标,为临床个性化治疗方案设计提供了新思路。

本研究还存在一些局限性:首先,当前模型基于公开数据库的二代测序数据构建,属于回顾性研究范畴,需要前瞻性大样本队列进一步验证其临床适用性;其次,现有样本量有限,建议后续研究扩大样本规模以提升结论可信度;最后,受实验条件限制,模型核心基因的具体生物学功能尚未通过实验室验证,这部分机制研究需在未来工作中补充完善。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Ferrari, P., Scatena, C., Ghilli, M., Bargagna, I., Lorenzini, G. and Nicolini, A. (2022) Molecular Mechanisms, Biomarkers and Emerging Therapies for Chemotherapy Resistant TNBC. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 1665. <https://doi.org/10.3390/ijms23031665>
- [3] Maine, G.N. and Burstein, E. (2007) COMMD Proteins: COMMDing to the Scene. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **64**, 1997-2005. <https://doi.org/10.1007/s00018-007-7078-y>
- [4] Shirai, T., Nakai, A., Ando, E., Fujimoto, J., Leach, S., Arimori, T., *et al.* (2023) Celastrol Suppresses Humoral Immune Responses and Autoimmunity by Targeting the COMMD3/8 Complex. *Science Immunology*, **8**, eadc9324. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.adc9324>
- [5] Corbee, R.J. and Penning, L.C. (2021) COMMD1 Exemplifies the Power of Inbred Dogs to Dissect Genetic Causes of Rare Copper-Related Disorders. *Animals*, **11**, Article 601. <https://doi.org/10.3390/ani11030601>
- [6] Healy, M.D., McNally, K.E., Butkovič, R., Chilton, M., Kato, K., Sacharz, J., *et al.* (2023) Structure of the Endosomal Commander Complex Linked to Ritscher-Schinzel Syndrome. *Cell*, **186**, 2219-2237.e29.
- [7] Yang, S.S., Li, X.M., Yang, M., Ren, X.L., Hu, J.L., Zhu, X.H., *et al.* (2017) FMNL2 Destabilises COMMD10 to Activate NF- κ B Pathway in Invasion and Metastasis of Colorectal Cancer. *British Journal of Cancer*, **117**, 1164-1175. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.260>
- [8] Yang, M., Wu, X., Hu, J., Wang, Y., Wang, Y., Zhang, L., *et al.* (2022) COMMD10 Inhibits HIF1 α /CP Loop to Enhance Ferroptosis and Radiosensitivity by Disrupting Cu-Fe Balance in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **76**, 1138-1150. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.01.009>
- [9] Liu, X., Mao, X., Zhu, C., Liu, H., Fang, Y., Fu, T., *et al.* (2024) COMMD10 Inhibited DNA Damage to Promote the Progression of Gastric Cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **150**, Article No. 305. <https://doi.org/10.1007/s00432-024-05817-z>
- [10] Fan, Y., Zhang, L., Sun, Y., Yang, M., Wang, X., Wu, X., *et al.* (2019) Expression Profile and Bioinformatics Analysis of COMMD10 in BALB/C Mice and Human. *Cancer Gene Therapy*, **27**, 216-225. <https://doi.org/10.1038/s41417-019-0087-9>
- [11] 张思维, 郑荣寿, 孙可欣, 等. 2016 年中国恶性肿瘤分地区发病和死亡估计: 基于人群的肿瘤登记数据分析[J]. *中国肿瘤*, 2023, 32(5): 321-332.
- [12] Rakha, E.A. and Ellis, I.O. (2011) Modern Classification of Breast Cancer: Should We Stick with Morphology or Convert to Molecular Profile Characteristics. *Advances in Anatomic Pathology*, **18**, 255-267. <https://doi.org/10.1097/pap.0b013e318220f5d1>
- [13] Diaz, L.K., Cryns, V.L., Symmans, W.F. and Sneige, N. (2007) Triple Negative Breast Carcinoma and the Basal Phenotype: From Expression Profiling to Clinical Practice. *Advances in Anatomic Pathology*, **14**, 419-430. <https://doi.org/10.1097/pap.0b013e3181594733>

-
- [14] Taylor, C., Dodwell, D., McGale, P., Hills, R.K., Berry, R., Bradley, R., *et al.* (2023) Radiotherapy to Regional Nodes in Early Breast Cancer: An Individual Patient Data Meta-Analysis of 14 324 Women in 16 Trials. *The Lancet*, **402**, 1991-2003. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01082-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01082-6)
- [15] Chang, C.A., Jen, J., Jiang, S., Sayad, A., Mer, A.S., Brown, K.R., *et al.* (2021) Ontogeny and Vulnerabilities of Drug-Tolerant Persisters in HER2⁺ Breast Cancer. *Cancer Discovery*, **12**, 1022-1045. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-20-1265>
- [16] Sikov, W.M., Berry, D.A., Perou, C.M., Singh, B., Cirrincione, C.T., Tolaney, S.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>
- [17] Zhao, Z., Li, Y., Liu, H., Jain, A., Patel, P.V. and Cheng, K. (2020) Co-Delivery of IKBKE siRNA and Cabazitaxel by Hybrid Nanocomplex Inhibits Invasiveness and Growth of Triple-Negative Breast Cancer. *Science Advances*, **6**, eabb0616. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abb0616>
- [18] Ni, Y., Schmidt, K.R., Werner, B.A., Koenig, J.K., Guldner, I.H., Schnepp, P.M., *et al.* (2019) Death Effector Domain-Containing Protein Induces Vulnerability to Cell Cycle Inhibition in Triple-Negative Breast Cancer. *Nature Communications*, **10**, Article No. 2860. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10743-7>
- [19] Xu, J., Sun, J., Ho, P.Y., Luo, Z., Ma, W., Zhao, W., *et al.* (2019) Creatine Based Polymer for Codelivery of Bioengineered Microrna and Chemodrugs against Breast Cancer Lung Metastasis. *Biomaterials*, **210**, 25-40. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.04.025>
- [20] Wang, N., Gu, Y., Chi, J., Liu, X., Xiong, Y., Zhong, C., *et al.* (2021) Screening of DNA Damage Repair Genes Involved in the Prognosis of Triple-Negative Breast Cancer Patients Based on Bioinformatics. *Frontiers in Genetics*, **12**, Article 721873. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.721873>
- [21] Peng, W., Lin, C., Jing, S., Su, G., Jin, X., Di, G., *et al.* (2021) A Novel Seven Gene Signature-Based Prognostic Model to Predict Distant Metastasis of Lymph Node-Negative Triple-Negative Breast Cancer. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 746763. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.746763>
- [22] Kim, E., Kim, Y., Ji, Z., Kang, J.M., Wirianto, M., Paudel, K.R., *et al.* (2022) ROR Activation by Nobiletin Enhances Antitumor Efficacy via Suppression of I κ B/NF- κ B Signaling in Triple-Negative Breast Cancer. *Cell Death & Disease*, **13**, Article No. 374. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04826-5>