

肿瘤微环境在三阴性乳腺癌中的调控作用及其治疗进展

赵佳琳 王学晶 李 炎 孙 强

摘 要 三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)是最具侵袭性的乳腺癌亚型,因缺乏特异性治疗靶点,治疗选择受限,且复发转移率高,患者整体生存较差。肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)由肿瘤细胞、多种间质细胞及细胞外基质等组成,共同诱导肿瘤增殖、刺激血管生成、抑制细胞凋亡及调节免疫系统,从而阻碍 TNBC 的抗肿瘤反应,有助于 TNBC 的进展和转移。TNBC 具有独特的 TME, TME 可能作为 TNBC 的潜在治疗靶点。本文将对 TNBC 的 TME 特点, TME 在 TNBC 中的调控作用,以及靶向 TME 治疗的最新进展进行综述。

关键词 三阴性乳腺癌 肿瘤微环境 肿瘤浸润淋巴细胞 化疗耐药 治疗 预后

中图分类号 R737.9

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.09.003

根据 2020 年全球癌症研究最新数据^[1],女性恶性肿瘤中乳腺癌的发生率位于第 1 位,病死率在癌症相关死亡中为第 2 位;与其他亚型比较,三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)缺乏特异性治疗靶点、预后差。肿瘤细胞与其所处的环境是一个功能性整体,肿瘤细胞与肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)互相影响,共同促进肿瘤的发生及发展。既往对肿瘤治疗的思路多局限于肿瘤细胞本身,通过相应药物杀伤肿瘤细胞,近年来开始研究 TME 的潜在治疗价值,旨在通过 TME 改变肿瘤细胞的“土壤”环境。靶向 TME 同样为 TNBC 的诊疗提供新思路。

一、TME 的概念及组成

1. TME 的概念:TME 由肿瘤细胞、周围的间质细胞(如免疫细胞、成纤维细胞、内皮细胞及脂肪细胞)、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)和信号分子(如细胞因子和趋化因子)组成。早在 1889 年,近代病理学之父 Paget^[2]提出“种子与土壤理论”,即肿瘤转移需要肿瘤细胞传播即“种子”,和靶器官理想的环境即“土壤”,但之后在阐述其机制方面没有重大进展。2015 年, Hoshino 等^[3]发表于《Nature》的论文证实了这一理论,研究发现肿瘤在转移过程中释

放数百万携带蛋白质和遗传内容物的囊泡即外泌体,确保靶器官提供适宜的 TME,外泌体触发靶器官的反应如炎症及血管形成等,便于肿瘤细胞到达靶器官时进行增殖。

2. TME 的组成:TME 中的免疫细胞由肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltration lymphocytes, TILs)、巨噬细胞、中性粒细胞、髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)及发挥抗原递呈作用的树突状细胞(dendritic cell, DC)等组成。肿瘤相关的巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)的表型依赖于 TME 的信号表达,其表型包括抑制肿瘤的 M1 型和促进肿瘤的 M2 型;健康组织中巨噬细胞在 M1 和 M2 之间处于平衡状态,而癌组织中该表型向 M2 方向移动^[4]。MDSCs 包括多形核 MDSCs 及单核 MDSCs,分别反映其与中性粒细胞和单核细胞的相似性,目前研究表明二者均有明显的促肿瘤作用^[5]。

除免疫细胞外, TME 中还有成纤维细胞及血管内皮细胞等基质细胞浸润,构成肿瘤的非免疫微环境。肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)释放基质细胞衍生因子及促血管生成因子等,促进肿瘤细胞生长和新生血管生成;血管内皮细胞主要介导血管的生成,共同为肿瘤转移助力。ECM 是由胶原蛋白、层粘连蛋白、纤维连接蛋白、透明质酸和硫酸软骨素等组成的三维网络,含多种肿瘤代谢产生的酸性物质,维持肿瘤的弱酸性环境及诱导上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition,

基金项目:中央高校基本科研基金资助项目(3332019023)

作者单位:100730 中国医学科学院/北京协和医学院北京协和医院乳腺外科

通讯作者:孙强,主任医师,教授,博士生导师,电子信箱:sunqiang-pumc@sina.com

EMT),是肿瘤转移过程的重要屏障。除了 ECM 外,信号分子在诱导肿瘤发展和免疫反应中也发挥着重要作用;TME 中的细胞因子,如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素-1、白细胞介素-6、白细胞介素-10 等,能共同发挥免疫抑制作用,阻止机体杀伤肿瘤细胞,并促进肿瘤的血管生成和转移等^[6]。

二、TNBC 的异质性

TNBC 是具有强侵袭性及转移性的乳腺癌亚型,目前化疗是其主要治疗选择;但部分患者经标准治疗后仍在短期内出现复发及转移,因此研究者试图对 TNBC 进一步分型并探索个体化治疗。复旦大学附属肿瘤医院邵志敏教授团队通过分析 465 例中国 TNBC 患者的临床病理、基因组及转录组数据,将 TNBC 分为腔内雄激素受体型(luminal androgen receptor, LAR)、免疫调节型(immunomodulatory, IM)、基底样免疫抑制型(basal like immune suppressed, BLIS)及间充质样型 4 种亚型,并在每个亚型中鉴定出相应的生物学标志物或潜在治疗靶点^[7]。中国 TNBC 患者以 LAR 型多见,主要特点为对靶向雄激素受体(androgen receptor, AR)治疗敏感。刘娟等^[8]对 TNBC 的临床病理分析也显示,AR 阳性患者有较好的预后。TNBC 亚型的多样性侧面证明其肿瘤间异质性,并可能指导进一步分型治疗。

同时,TNBC 的不良预后可能也与肿瘤内异质性相关。既往研究证实,肿瘤内异质性是肿瘤耐药和治疗失败的一个主要原因,也是转移性患者的治疗难点之一。同时,同一肿瘤可能由具有不同性质和耐药表型的肿瘤细胞组成,肿瘤内异质性决定肿瘤适应新的 TME 的能力^[9]。随着对肿瘤细胞与 TME 相互作用认识的加深,TME 可能成为开发新型药物以改善 TNBC 预后的有用工具。

三、TME 在 TNBC 中的调控作用

1. 免疫细胞及因子的作用:既往研究中,恶性肿瘤的侵袭性、转移性、耐药性及不良预后,既取决于肿瘤本身的表现遗传学特征,也取决于 TME 中的相关因素;机体可以诱导多种免疫细胞及因子以杀伤肿瘤细胞,肿瘤细胞同样能通过释放免疫抑制因子等策略逃避免疫攻击。TNBC 具有独特的肿瘤免疫微环境(tumor immune microenvironment, TIME)。Gruosso 等^[10]对 TNBC 的 TIME 进行分析发现,具有免疫反应的 TIME 表现为能分泌颗粒酶 B 的 CD8⁺ TILs 浸润,并有多重免疫抑制分子如吡啶胺 2,3-双加氧酶(in-

doleamine 2,3-dioxygenase, IDO)和程序性细胞死亡配体 1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)的表达增加,为预后良好类型;无肿瘤 CD8⁺ TILs 浸润的“冷环境”的特点是负性免疫分子 B7-H4 的高表达,为预后不良类型。同时,TME 在 PD-L1 表达的调控中也有重要作用^[11]。TME 中多种细胞因子可调控 PD-L1 的表达而引起免疫抑制,其中大多数为炎症因子,而 TME 中炎症因子的高表达可能是导致免疫治疗效果差的原因,因此联用抗炎药物和 PD-L1 抑制剂可能使 TNBC 患者获得更好的治疗效果。此外,免疫治疗效果也取决于肿瘤细胞和免疫细胞的代谢,两者需要类似的代谢物、并在 TME 内竞争葡萄糖和氨基酸等共同营养资源;肿瘤细胞通过减少免疫细胞的关键营养物质,同时释放免疫抑制分子获得缺氧和酸性环境,免疫细胞则在 TME 内进行剧烈的代谢重塑以适应新环境,联合免疫治疗和限制肿瘤细胞代谢的治疗策略能增加 TILs 的浸润以促进抗肿瘤反应。

TAMs 通过释放抑制性细胞因子、降低 TILs 功能及调节 TME 中 PD-L1 的表达来促进 TNBC 的进展;浸润性 TAMs 的存在往往提示预后不佳。促 TNBC 转移的基质细胞及信号因子,主要通过使 TME 内血管生成因子和 MSDCs 的增加来影响 TNBC 的侵袭和迁移能力。赖氨酸特异性组蛋白脱甲基酶(lysine-specific histone demethylase, LSD)抑制剂可增加 M1 样信号表达,促进巨噬细胞极化;同时,LSD1 特异性抑制剂可减少 TNBC 细胞迁移及 MSDCs 浸润,并减少肺转移灶^[12]。MDSCs 可控制癌细胞的生长和转移,肿瘤免疫逃逸机制的研究认为,MDSCs 是治疗 TNBC 的重要靶点,而某些植物中萃取的化学物质可能作为 MDSCs 的有效抑制剂。

2. CAFs 的作用:CAFs 是肿瘤基质的主要成分,可重塑 ECM 及分泌细胞因子来促进肿瘤进展,CAFs 分泌的细胞因子使肿瘤细胞增殖,促进免疫抑制,并诱导表观遗传学改变及 EMT 过程;同时,TME 中的 CAFs 可能与 TNBC 的化疗耐药相关。CAFs 同样具有异质性,肿瘤细胞与 CAFs 的相互作用及 CAFs 异质性都能导致 TNBC 对标准化疗耐药及后续疾病进展。Liubomirski 等^[13]研究发现,加入细胞因子后能刺激与 MSCs 或 CAFs 共培养的 TNBC 细胞表达更高水平的趋化因子 CXCL8;而 TNF- α 能诱导与 MSCs 共培养的 TNBC 细胞增强在小鼠模型的侵袭性和肺转移能力。Costa 等^[14]在研究中确定了与乳腺癌相

关的 4 个不同性质及激活水平的 CAF 亚群,与 TNBC 相关的是 CAF-S1 及 CAF-S4,其中 CAF-S1 可通过复杂机制促进免疫抑制微环境形成,其特点是成纤维细胞激活蛋白(fibroblast activation protein, FAP)阳性;因此,免疫检查点抑制剂与 CAFs 相关抑制剂联用可能增加 TNBC 对免疫治疗的反应,从而改善 TNBC 患者的预后。

3. 血管内皮细胞的作用:血管内皮细胞位于血管的腔面,是其重要组成部分之一;TME 的新生血管是肿瘤细胞对氧和营养的需求增加的表现,细胞主要通过分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和成纤维细胞生长因子 2(fibroblast growth factor 2, FGF-2)来刺激血管生成,新生成的血管向快速增殖的肿瘤输送氧和营养物质,同时肿瘤细胞与血管内皮细胞的相互作用使血管功能失调、管腔不规则及通透性增加,导致 TME 内的流体压力增加、血流不均匀及异型血管生成。TME 中 VEGF 过量影响血管通透性、并使血管结构紊乱,增加 TME 的缺氧,有助于肿瘤的进展;而位于血管的基部、稳定血管结构的周细胞,在新生血管中数量明显减少,造成血管通透性增加,从而促进肿瘤细胞的生长和血管内扩张^[15]。

4. 脂肪细胞的作用:脂肪组织是乳腺组织周围最丰富的细胞成分之一,能通过分泌肿瘤生长相关的激素和细胞因子等,引起肿瘤细胞表型的改变。脂肪细胞通常先在 TME 内富集,通过 TME 中其他细胞分泌的细胞因子转化为具有成纤维细胞样的表型、有小而分散的脂滴、低表达的脂联素和其他脂肪因子的肿瘤相关脂肪细胞(cancer-associated adiposes, CAAs);完成转化后,CAAs 能分泌多种细胞因子和脂肪因子,并释放游离脂肪酸(free fatty acids, FFAs)和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs),促使免疫细胞进入 TME,形成类似慢性炎症的环境,促进 EMT 过程及侵袭性肿瘤表型形成。CAAs 除能分泌趋化因子、白细胞介素、瘦素、TNF- α 及 VEGF 等加速乳腺癌侵袭和转移,还能使 TME 产生代谢重塑来促进肿瘤进展。肿瘤细胞可通过与 CAAs 的相互作用,诱导脂肪细胞调控包含碳水化合物、脂质和氨基酸在内几乎所有高分子营养物质的代谢,从而适应新的代谢过程进行增殖^[16]。

5. ECM 的作用:ECM 除能提供 TME 中细胞附着、增殖及迁移所需的三维网状环境,在支持肿瘤进展和转移中也发挥着关键作用,ECM 可向肿瘤细胞

提供持续的增殖信号、抵抗细胞凋亡及诱导新生血管,从而促进肿瘤的侵袭和转移。整合素介导细胞粘附于 ECM 上,上皮细胞与 I 型胶原结合可诱导 EMT,导致 ECM 调节 MMPs 分泌,而 MMPs 负责从 ECM 中分解肿瘤细胞,最终导致肿瘤细胞的间质侵袭,并诱导肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)的形成和转移,靶向 MMPs 抑制剂目前也被批准用于晚期癌症治疗的临床试验^[17]。此外,ECM 作为物理屏障,还影响免疫细胞、抗体和相关药物渗透进肿瘤部位。

四、靶向 TME 治疗 TNBC 的潜在价值

如前所述,肿瘤细胞与 TME 之间的双向作用可能在多个途径上促进肿瘤的进展,肿瘤细胞通过改变 TME 以产生适宜的生存环境,TME 又能反过来调控肿瘤细胞以影响肿瘤细胞的行为,因此,以 TME 为靶点可以为癌症治疗提供新思路。Li 等^[18]发表在《Cancer Research》的论文指出,抗癌基因突变能诱导 TME 改变并产生促肿瘤的分子机制,靶向 TME 的治疗策略有其自身优势,如间质细胞具有稳定的遗传背景、不易出现突变及产生耐药,与肿瘤细胞比较,TME 的异质性更小、疗效相对稳定,并有可能预测肿瘤组织对治疗的反应性。TME 是当前癌症研究的热点,TNBC 中靶向 TME 治疗主要包括以下进展:

1. 靶向免疫治疗:靶向程序性死亡受体 1(programmed cell death 1, PD-1)/PD-L1 的免疫疗法主要通过阻断 PD-1/PD-L1 通路,诱导肿瘤凋亡及破坏免疫逃逸系统,以达到杀伤肿瘤的目的;在乳腺癌领域,美国食品及药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)已加速批准首个针对 TNBC 的免疫治疗方案,即阿特珠单抗(atezolizumab)联合紫杉醇(abraxane)用于一线治疗无法切除的局部晚期或转移性 PD-L1 阳性的 TNBC,为 TNBC 的临床治疗提供新选择。如前所述,TNBC 的 IM 型主要表现为免疫治疗靶点的高表达,而 BLIS 型则表现为免疫抑制型 TME,明确 PD-1/PD-L1 等靶点在 TME 的作用机制,有助于充分发挥其抑制剂的作用,在 IM 型中优先评估相关免疫指标的表达可能增加免疫治疗获益,从而实现精准医疗的目标。此外,免疫治疗同样正经历着认识上的转变,即从传统“增强免疫原性”的观念,转向“免疫正常化”以实现治疗更有效且毒性更小的目标^[19]。由于 TNBC 中 TME 的复杂性,除了 PD-1/PD-L1 通路外,靶向 TAMs 的 LSD 抑制剂、其他免疫检查点抑制剂的机制研究及其与 PD-

1/PD-L1 通路相关药物联用的可行性有待于进一步研究。对 TME 进行个体化分析将有助于探索 TNBC 的靶向免疫方案。

2. 靶向其他成分及联合治疗:虽然免疫治疗为 TNBC 治疗提供了新方向,由于 TNBC 中 TME 的异质性,仍有患者对免疫治疗存在耐药性,靶向 TME 中其他成分的治疗同样值得重视。TNBC 细胞可通过新型精胺氧化酶(spermine oxidase, SMO)作用于 CAFs 来维持肿瘤细胞的干性,靶向 SMO 的小分子抑制剂联合化疗已在晚期 TNBC 患者中开展 I 期临床试验;靶向 VEGF 的小分子酪氨酸激酶抑制剂的多项临床试验结果也证实其在晚期 TNBC 中的安全性和有效性^[20]。此外,联合治疗同样能通过影响免疫治疗提高疗效,除上述的抗炎药物、限制肿瘤细胞代谢及 CAFs 相关抑制剂与免疫治疗联用方案外,ECM 中的透明质酸也可能影响肿瘤细胞对免疫治疗的敏感性^[21],而选择性布鲁顿酪氨酸激酶依鲁替尼(ibrutinib)能同时调节免疫抑制分子 IDO 的信使 RNA 的表达并调节 MDSCs 的功能^[22]。

3. 植物化学物质:植物化学物质可抑制炎症因子、转录因子、细胞因子和趋化因子的分泌,影响肿瘤细胞相关的干细胞信号通路和基因表达,并与 TME 中的细胞产生作用;因此,单用植物化学物质或与化疗及免疫疗法联用,可能是治疗 TNBC 的另一种思路。近年来研究表明,从姜黄中分离出的姜黄素化合物,可使 TNBC 细胞抗凋亡蛋白的下调因子表达升高;柑橘果实中的黄酮类化合物可下调促肿瘤蛋白的表达并上调抑癌因子的表达。甘草素是异黄酮类化合物的衍生物,可改变 TNBC 细胞系的蛋白质组学和 RNA 表达谱而产生抗癌作用;硫磺素是一种富含硫的膳食化合物,能通过调控表观基因沉默机制来发挥治疗效果^[23]。

4. 离体模型与工程技术:体内模型可提供由免疫系统、血管系统及其他 TME 成分组成的动态环境,但构建体内模型耗时、费力且价格高昂;异种移植模型缺乏正常的免疫系统,而免疫系统又是肿瘤发展过程的重要部分,因此同基因小鼠模型不能完全反映人体对肿瘤的反应。相较而言,离体模型的构建更简单,更容易分析动态变化过程,并能通过调节变量更好地分析其中的作用机制。工程三维模型使用如水凝胶等生物材料和多种细胞的共培养模型,使这些细胞维持其固有形态,并实现细胞与细胞和细胞与 ECM 的相互作用。离体模型可模

拟与 TME 相似的环境,对其中的肿瘤细胞、成纤维细胞、脂肪细胞、免疫细胞、血管及其他基质成分进行空间层面的设计。Truffi 等^[24]研究指出纳米医学在构建 TME 模型中的作用,并重点研究纳米药物靶向 CAFs 的机制,虽然纳米药物可在原理上实现精准定位,复杂的 TME 环境同样影响纳米药物到达肿瘤部位的能力,从而降低药物的抗癌效果。但随着工程技术的进步,优化离体模型将有望提高靶向 TME 策略的临床可行性。

五、展 望

TME 在 TNBC 的侵袭和转移过程中起着重要作用。TME 为肿瘤细胞与周围免疫细胞、成纤维细胞、内皮细胞等细胞的定植及细胞间的相互作用提供适宜的条件,而肿瘤细胞与 TME 中其他细胞相互作用又能引起 TME 的改变,促进肿瘤侵袭性生长、新生血管生成及靶器官的转移。由于乳腺癌的异质性,需要了解肿瘤细胞与 TME 之间的复杂关系,通过肿瘤细胞与 TME 的相互作用来探索肿瘤的发展机制并指导后续治疗。TNBC 具有独特的 TME,同时 TME 的异质性与 TNBC 的亚型相关,分子分型基础上的靶向 TME 治疗将有助于实现“精准医疗”。

关于 TIME 的研究前景广阔,针对免疫检查点抑制剂及其他新型免疫治疗靶点的机制值得进一步研究;探索理想的用药剂量、持续时间及联合用药的可能方案,努力改变 TNBC 的免疫抑制微环境并诱导持久的抗肿瘤活性,将有助于最大限度地提高免疫治疗的疗效。TME 中其他细胞及成分的靶向治疗、联合治疗及植物化学成分等相关研究,也为 TNBC 的治疗提供了新思路。此外,评估 TNBC 中靶向 TME 治疗的临床前研究同样值得重视。构建合适的肿瘤模型及药物载体,动态观察药物对 TME 的影响,并通过转化研究在临床试验中进行验证,都有助于提高靶向 TME 治疗的临床效果。相信通过进一步研究,未来 TNBC 的治疗将取得更大的突破。

参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7-30
- 2 Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889 [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 1989, 8(2): 98-101
- 3 Hoshino A, Costa-Silva B, Shen TL, *et al.* Tumor exosome integrins determine organotropic metastasis [J]. *Nature*, 2015, 527(7578): 329-335
- 4 Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, *et al.* Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines [J]. *Immunity*, 2014, 41(1): 14-20

(下转第 23 页)

- 12 Walker C, Mojares E, Del Río Hernández A. Role of extracellular matrix in development and cancer progression[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 3028
- 13 Lenz G, Wright G, Dave SS, *et al.* Stromal gene signatures in large – B – cell lymphomas[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(22): 2313 – 2323
- 14 Shahini L, Gašparov S, Petruševska G, *et al.* Clinical significance of VEGF – A and microvessel density in diffuse large B – cell lymphoma and low – Grade follicular lymphoma[J]. *Acta Clin Croat*, 2017, 56(4): 588 – 593
- 15 吴金锟, 马树沛, 孙玲玲, 等. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤微环境中 CD68 表达与微血管密度的关系及意义[J]. *临床血液学杂志*, 2019, 2: 193 – 196
- 16 Kiyasu J, Miyoshi H, Hirata A, *et al.* Expression of programmed cell death ligand 1 is associated with poor overall survival in patients with diffuse large B – cell lymphoma [J]. *Blood*, 2015, 126(19): 2193 – 2201
- 17 Kwon D, Kim S, Kim PJ, *et al.* Clinicopathological analysis of programmed cell death 1 and programmed cell death ligand 1 expression in the tumour microenvironments of diffuse large B cell lymphomas

- [J]. *Histopathology*, 2016, 68(7): 1079 – 1089
- 18 Higashi M, Tokuhira M, Fujino S, *et al.* Loss of HLA – DR expression is related to tumor microenvironment and predicts adverse outcome in diffuse large B – cell lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(1): 161 – 166
- 19 Horlad H, Ma C, Yano H, *et al.* An IL – 27/Stat3 axis induces expression of programmed cell death 1 ligands (PD – L1/2) on infiltrating macrophages in lymphoma[J]. *Cancer Sci*, 2016, 107(11): 1696 – 1704
- 20 Yan ZX, Li L, Wang W, *et al.* Clinical efficacy and tumor microenvironment influence in a dose – Escalation study of anti – CD19 chimeric antigen receptor T cells in refractory B – cell non – Hodgkin's lymphoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(23): 6995 – 7003
- 21 Li YL, Gu KS, Pan YY, *et al.* The lower peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio assessed during routine follow – up after standard first – line chemotherapy is a risk factor for predicting relapse in patients with diffuse large B – cell lymphoma[J]. *Leuk Res*, 2014, 38(3): 323 – 328

(收稿日期: 2020 – 03 – 28)

(修回日期: 2020 – 04 – 26)

(上接第 14 页)

- 5 Engblom C, Pfirschke C, Pittet MJ. The role of myeloid cells in cancer therapies[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(7): 447 – 462
- 6 Gonzalez H, Hagerling C, Werb Z. Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression [J]. *Genes Dev*, 2018, 32(19 – 20): 1267 – 1284
- 7 Jiang YZ, Ma D, Suo C, *et al.* Genomic and transcriptomic landscape of triple – negative breast cancers: subtypes and treatment strategies [J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(3): 428 – 440
- 8 刘娟, 郑唯强. AR 和 SKP2 在三阴性乳腺癌中的表达及临床意义[J]. *医学研究杂志*, 2019, 48(8): 20 – 26
- 9 Ramón Y Cajal S, Sesé M, Capdevila C, *et al.* Clinical implications of intratumor heterogeneity: challenges and opportunities[J]. *J Mol Med(Berl)*, 2020, 98(2): 161 – 177
- 10 Gruosso T, Gigoux M, Manem VSK, *et al.* Spatially distinct tumor immune microenvironments stratify triple – negative breast cancers [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(4): 1785 – 1800
- 11 Jiang X, Wang J, Deng X, *et al.* Role of the tumor microenvironment in PD – L1/PD – 1 – mediated tumor immune escape[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 10
- 12 Tan AHY, Tu W, McCuaig R, *et al.* Lysine – specific histone demethylase 1A regulates macrophage polarization and checkpoint molecules in the tumor microenvironment of triple – negative breast cancer [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1351
- 13 Liubomirski Y, Lerrer S, Meshel T, *et al.* Notch – mediated tumor – stroma – inflammation networks promote invasive properties and CXCL8 expression in triple – negative breast cancer[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 804
- 14 Costa A, Kieffer Y, Scholer – Dahirel A, *et al.* Fibroblast heterogeneity and immunosuppressive environment in human breast cancer [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(3): 463 – 479
- 15 Maishi N, Hida K. Tumor endothelial cells accelerate tumor metastasis

- [J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(10): 1921 – 1926
- 16 Wu Q, Li B, Li Z, *et al.* Cancer – associated adipocytes: key players in breast cancer progression[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 95
- 17 Roma – Rodrigues C, Mendes R, Baptista VP, *et al.* Targeting tumor microenvironment for cancer therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(4): 840
- 18 Li F, Kitajima S, Kohno S, *et al.* Retinoblastoma inactivation induces a protumoral microenvironment via enhanced CCL2 secretion [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(15): 3903 – 3915
- 19 Sanmamed MF, Chen L. A paradigm shift in cancer immunotherapy: from enhancement to normalization[J]. *Cell*, 2018, 175(2): 313 – 326
- 20 杨云松, 江一舟, 胡欣, 等. 乳腺肿瘤微环境靶向治疗的研究进展[J]. *中国癌症杂志*, 2019, 12: 977 – 984
- 21 Clift R, Souratha J, Garrovillo SA, *et al.* Remodeling the tumor microenvironment sensitizes breast tumors to anti – programmed death – ligand 1 immunotherapy[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(16): 4149 – 4159
- 22 Stiff A, Trikha P, Wesolowski R, *et al.* Myeloid – derived suppressor cells express bruton's tyrosine kinase and can be depleted in tumor – bearing hosts by ibrutinib treatment[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(8): 2125 – 2136
- 23 Chan MM, Chen R, Fong D. Targeting cancer stem cells with dietary phytochemical – repositioned drug combinations [J]. *Cancer Lett*, 2018, 433: 53 – 64
- 24 Truffi M, Mazzucchelli S, Bonizzi A, *et al.* Nano – strategies to target breast cancer – associated fibroblasts: rearranging the tumor microenvironment to achieve antitumor efficacy[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1263

(收稿日期: 2020 – 03 – 08)

(修回日期: 2020 – 03 – 21)