

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.09.009

· 临床研究 ·

三阴性乳腺癌组织中 PD-L1 和 CD8⁺ TIL 的水平及其临床意义

戴毅君, 邱燕如, 江振健, 林建光, 赵爱月, 许天文(福建医科大学附属第二医院 肿瘤内科, 福建 福州 362000)

[摘要] **目的:** 探讨程序性死亡蛋白-配体 1(programmed death ligand-1, PD-L1)和肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocyte, TIL)在三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)组织中的水平及其临床意义。**方法:** 收集 2015 年 1 月至 2019 年 1 月福建医科大学附属第二医院手术切除的 61 例 TNBC 患者的癌及癌旁组织石蜡标本,用免疫组化法检测癌组织中 PD-L1 表达和 CD8⁺ TIL 的水平,用卡方检测方法分析 TNBC 组织中 PD-L1 和 CD8⁺ TIL 水平与患者临床病理特征及预后的关系。**结果:** PD-L1 和 CD8⁺ TIL 在 TNBC 组织中的阳性率分别为 63.9%(39/61)和 32.8%(20/61)。PD-L1 表达与 TNBC 患者的肿瘤大小、淋巴结转移、病理分期、复发与否则有显著关联(均 $P < 0.05$),与患者的年龄、肿瘤分化程度、脉管侵犯以及 Ki67 表达水平无明显关联(均 $P > 0.05$);CD8⁺ TIL 水平与 TNBC 患者的肿瘤大小、肿瘤分化程度、淋巴结转移、病理分期、复发与否则有显著关联(均 $P < 0.05$),与患者的年龄、脉管侵犯以及 Ki67 表达水平无明显关联(均 $P > 0.05$)。PD-L1 和 CD8⁺ TIL 水平与患者的无进展生存期(PFS)及总生存期(OS)具有显著相关性(均 $P < 0.05$),PD-L1⁺或者缺乏 CD8⁺ TIL 与患者更差的 PFS 及 OS 相关(均 $P < 0.05$)。**结论:** TNBC 组织中存在较高水平的 PD-L1 和 CD8⁺ TIL,PD-L1 阳性表达或缺乏 CD8⁺ TIL 与肿瘤侵袭性增加相关,也与患者更差的 PFS 及 OS 相关。

[关键词] 三阴性乳腺癌;程序性死亡蛋白-配体 1;CD8⁺ TIL;病理特征;预后

[中图分类号] R737.9; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)09-0920-06

Levels of PD-L1 and CD8⁺ TIL in TNBC tissues and their clinical significance

DAI Yijun, QIU Yanru, JIANG Zhenjian, LIN Jianguang, ZHAO Aiyue, XU Tianwen (Department of Oncology, the Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 362000, Fujian, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the level and clinical significance of programmed death ligand-1 (PD-L1) and tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) in triple-negative breast cancer (TNBC) tissues. **Methods:** A total of 61 postoperative paraffin samples of tumor tissues and para-cancerous tissues from TNBC patients who underwent surgical resection during January 2015 and January 2019 were collected from the Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University. The PD-L1 expression and CD8⁺ TIL level were detected by Immunohistochemistry. The relationship between the levels of PD-L1 and CD8⁺ TIL in TNBC tissues and the clinicopathological features as well as the prognosis of TNBC patients was analyzed by Chi-square test. **Results:** The positive rate of PD-L1 and CD8⁺ TIL in TNBC tissues was 63.9% (39/61) and 32.8% (20/61), respectively. The expression of PD-L1 was significantly correlated with tumor diameter, lymph node metastasis, TNM staging and recurrence (all $P < 0.05$), but not significantly correlated with the age of patients, differentiation degree, vascular invasion and Ki67 expression (all $P > 0.05$). The level of CD8⁺ TIL was significantly correlated with tumor diameter, differentiation degree, lymph node metastasis, TNM staging and recurrence (all $P < 0.05$), but not significantly correlated with the age of patients, vascular invasion and Ki67 expression (all $P > 0.05$). The levels of PD-L1 and CD8⁺ TIL were significantly correlated with progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of patients (both $P < 0.05$). Positive PD-L1 expression or lack of CD8⁺ TIL were associated with tumor invasiveness and worse PFS and OS of patients (both $P < 0.05$). **Conclusion:** High levels of PD-L1 and CD8⁺ TIL are present in TNBC tissues. The positive expression PD-L1 and lack of CD8⁺ TIL are both associated with increased tumor invasiveness and worse PFS and OS of patients

[Key words] triple-negative breast cancer (TNBC); programmed death ligand-1 (PD-L1); CD8⁺ TIL; pathological feature; prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2021, 28(9): 920-925. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.09.009]

[基金项目] 国家卫计委青年项目(No.2018-2-26);泉州市科技计划项目(No.2018Z112)。Project supported by the Youth Project of National Health and Family Planning Commission(No.2018-2-26), and the Science and Technology Project of Quanzhou City(No.2018Z112)

[作者简介] 戴毅君(1983—)女,硕士,副主任医师,主要从事实体瘤的综合治疗研究,E-mail: 1840637927@qq.com

[通信作者] 许天文(XU Tianwen, corresponding author),博士,主任医师,硕士生导师,主要从事实体瘤的综合治疗研究,E-mail: Xutianwen53@163.com

2019年中国国家癌症中心、国家肿瘤临床医学研究中心发布的《中国恶性肿瘤流行情况分析报告》指出,全国每年新发乳腺癌30.4万例,病死数7.0万;乳腺癌发病率位居全国恶性肿瘤第5位、女性恶性肿瘤第1位;其病死率居女性恶性肿瘤第5位^[1]。三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)占乳腺癌总数的10%~20%,其侵袭性强、易发生脑转移^[2-3],无法从内分泌治疗及抗HER2治疗中获益^[4],术后复发及晚期TNBC的治疗手段少且效果往往不尽人意,III~IV期TNBC患者的5年生存率仅为13%^[5],预后较差,亟需寻找更加有效的治疗方法。近年来随着免疫治疗的兴起,TNBC患者亦能够从免疫治疗中获益^[6]。程序性死亡蛋白-配体1(programmed death ligand-1, PD-L1)和CD8⁺肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocyte, TIL)作为预测免疫治疗疗效的重要指标,检测TNBC组织中PD-L1及CD8⁺TIL的水平对于指导诊断与治疗具有重要的意义。本研究探索TNBC组织中PD-L1和CD8⁺TIL的水平及其临床意义,旨在为TNBC的免疫治疗提供理论参考依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集2015年1月至2019年1月福建医科大学附属第二医院病理科存档的61例TNBC患者的癌及相应的癌旁组织石蜡包埋组织标本,以及相关临床资料。所有患者术前均未接受放、化疗,无合并其他系统恶性肿瘤,且术后病理切片均由两名以上病理医师确诊为TNBC。

1.2 主要试剂

浓缩型鼠抗人PD-L1/CD274单克隆抗体(克隆号2B11D11)、CD8单克隆抗体(克隆号1G2B10)购自Proteintech公司,抗体稀释液、鼠/兔通用二抗、PBS缓冲液、DAB染色剂均购自福州迈新公司。

1.3 免疫组化染色法检测TNBC组织中PD-L1蛋白表达和CD8⁺TIL水平

所有标本经4%中性甲醛溶液固定,石蜡包埋,连续切片,免疫组化采用EnVision法。常规烤片、脱蜡及水化后经柠檬酸抗原修复液高压抗原修复,阻断内源性过氧化氢酶活性,滴加PD-L1/CD274(1:1 600)、CD8(1:1 000)一抗常温下放置1.5 h后弃去,加入鼠/兔通用二抗常温下放置30 min,DAB常温显色1.5 min,置入去离子水中终止显色,苏木精复染、盐酸乙醇分化、梯度乙醇脱水,吹干,中性树脂封固,封片后在光学显微镜下观察。用已知阳性组织作为阳性对照,以PBS代替一抗作为

阴性对照。

结果判断:免疫组化结果评估由两名病理科医生采用双盲法操作。PD-L1蛋白定位于细胞膜和细胞质,基于免疫阳性染色癌细胞的百分比对PD-L1表达进行评分,随机选5个视野下计数并计算阳性细胞百分率的平均数作为最后结果,评分 $\geq 1\%$ 为PD-L1阳性表达, $< 1\%$ 为阴性表达^[7]。TIL中CD8表达定位于细胞膜和细胞质,以细胞膜或细胞质内出现棕黄色染色为阳性细胞,随机选5个视野下计数并计算阳性细胞百分率的平均数作为最后结果,阳性细胞比例 $\geq 10\%$ 为高表达, $< 10\%$ 为低表达^[8]。

1.4 统计学处理

采用SPSS 23.0统计学软件对实验数据进行统计分析并作图。PD-L1和CD8⁺TIL水平与TNBC患者临床病理特征的关系采用 χ^2 或者Fisher精确检验,PD-L1表达与CD8⁺TIL水平之间的关系分析采用Pearson相关性分析,生存分析应用Kaplan-Meier生存曲线法,多因素分析采用Logistic回归法,以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TNBC患者的临床病理特征

61例TNBC患者均为女性,年龄32~78岁,平均(49.9 \pm 10.3)岁,中位年龄为49.0岁。术后病理确诊分化程度为3级的占65.6%,肿瘤最大径 > 2 cm的占55.7%,淋巴结转移的占45.9%,病理分期为I~II期的占55.7%,20例发生复发,病死18例。对所有患者进行随访,随访中位数时间为43.0个月。

2.2 TNBC组织中PD-L1表达与临床病理特征的关系

免疫组化染色结果(图1)显示,PD-L1表达定位于细胞膜和细胞质,TNBC组织中PD-L1阳性表达率为63.9%(39/61),癌旁组织中低表达(13.1%)或不表达,癌组织中PD-L1阳性表达率显著高于癌旁组织($t=33.260, P < 0.01$)。PD-L1表达与TNBC患者的肿瘤大小、淋巴结转移、病理分期、复发与否具有显著关联(均 $P < 0.05$),而与患者的年龄、肿瘤分化程度、脉管侵犯以及Ki67表达水平无显著关联(均 $P > 0.05$),见表1。

2.3 TNBC组织中CD8⁺TIL水平与患者临床病理特征的关系

TIL中CD8表达定位于细胞膜和细胞质(图2),TNBC组织中CD8⁺TIL阳性率为32.8%(20/61)。CD8⁺TIL水平与患者的肿瘤大小、肿瘤分化程度、淋巴结转移、病理分期、复发与否具有显著关联(均 $P < 0.05$),与患者的年龄、脉管侵犯以及Ki67表达水平无显著关联(均 $P > 0.05$),见表1。

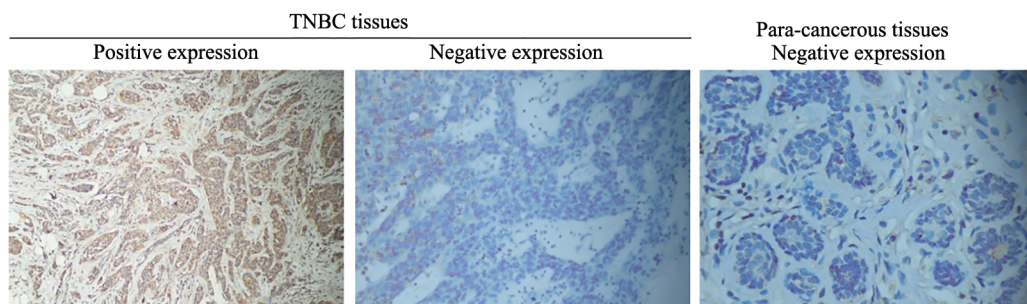


图1 TNBC组织和癌旁组织中PD-L1的表达(免疫组化染色, ×200)

Fig.1 The expression of PD-L1 in TNBC tissues and para-cancerous tissues (immunohistochemical staining, ×200)

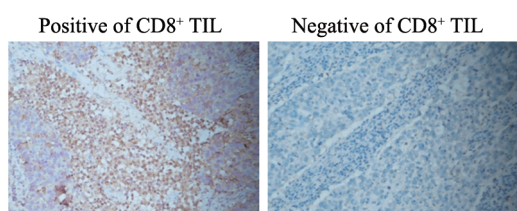


图2 TNBC组织中CD8⁺TIL的比例(免疫组化染色, ×200)

Fig.2 The proportion of CD8⁺TIL in TNBC tissues (immunohistochemical staining, ×200)

2.4 TNBC组织中PD-L1表达与CD8⁺TIL的关系

Pearson相关性分析结果显示, CD8⁺TIL患者PD-L1表达率显著增高, CD8⁺TIL及CD8⁺TIL的PD-L1表达率分别为78.57%和31.58% ($r=-0.453$, $P<0.01$)。同时发现, PD-L1⁺/CD8⁺TIL型更容易发生淋巴结转移、肿瘤直径较大、病理分期更晚 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 提示该类型肿瘤可能与更高的恶性度相关, 见表1。

表1 癌组织中PD-L1与TIL中CD8表达与TNBC患者临床病理特征的关系(n)

Tab.1 Relationship between PD-L1 expression and CD8⁺TIL level in TNBC tissues and clinicopathologic features in TNBC patients (n)

Clinicopathological feature	N	PD-L1		χ^2	P	CD8(TIL)		χ^2	P	PD-L1 ⁺ CD8 ⁺ TIL		χ^2	P
		+	-			+	-			Yes	No		
Age (t/a)													
<50	31	19	12	0.191	0.791	9	22	0.132	0.786	11	20	1.314	0.306
≥50	30	20	10			10	20			15	15		
Size (d/cm)													
≤2	27	13	14	5.235	0.032	14	13	9.683	0.002	4	23	15.317	0.000
>2	34	26	8			5	29			22	12		
Differentiation													
2	21	10	11	3.691	0.091	12	9	10.091	0.003	5	16	4.635	0.055
3	40	29	11			8	32			21	19		
Vascular invasion													
Positive	27	18	9	0.157	0.791	5	22	3.603	0.094	12	15	0.066	1.000
Negative	34	21	13			14	20			14	20		
LN metastasis													
Positive	28	22	6	4.809	0.035	4	24	6.862	0.012	17	11	6.927	0.011
Negative	33	17	16			15	18			9	24		
Ki67 (%)													
≤20	13	8	5	0.041	1.000	5	8	0.412	0.737	5	8	0.117	0.764
>20	48	31	17			14	34			21	27		
TNM stage													
I - II	34	14	20	17.254	0.000	17	17	12.730	0.001	6	28	19.593	0.000
III-IV	27	25	2			2	25			20	7		
Recurrence													
Yes	18	17	3	5.727	0.023	2	18	6.205	0.018	10	10	0.662	0.582
No	33	22	19			17	24			16	25		

2.5 TNBC组织中PD-L1和CD8⁺TIL水平与患者生存和预后的关系

通过绘制Kaplan-Meier曲线进行生存分析显示,PD-L1表达和CD8⁺TIL水平与患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)及总生存期(overall survival, OS)具有显著相关性(均 $P<0.05$),PD-L1阳

性或者缺乏CD8⁺TIL与患者更差的PFS及OS相关(均 $P<0.05$,图3)。

将所有患者分为复发和非复发组,通过多因素Logistic回归分析发现,PD-L1和CD8⁺TIL均是疾病复发的独立风险因素($Wald=6.927, P=0.008; Wald=5.230, P=0.022$)。

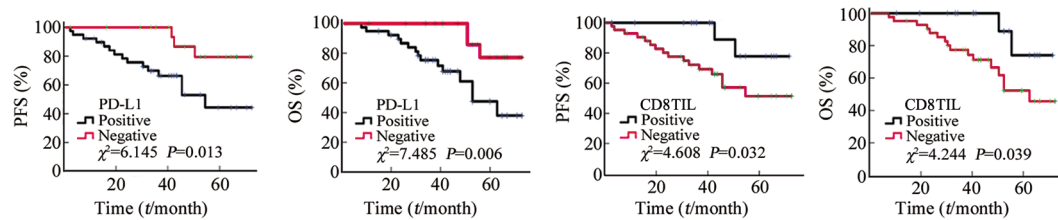


图3 Kaplan-Meier法分析PD-L1及CD8⁺TIL与患者PFS及OS的关系

Fig.3 Correlation between PFS and OS with PD-L1 and CD8⁺TIL analyzed by Kaplan-Meier curve

3 讨论

PD-1是一种I型穿膜受体,可表达于T细胞、B细胞、NK细胞等多种细胞表面。PD-1有PD-L1和PD-L2两种配体,它主要是由PD-L1激活;PD-L1是免疫球蛋白超家族负刺激分子的重要成员,可表达于T细胞、上皮细胞、内皮细胞和肿瘤细胞等多种细胞表面,并参与肿瘤免疫调节过程^[9]。当PD-1与PD-L1/PD-L2结合时,会导致T细胞活性下调,细胞因子产生减少,并诱导对抗原的耐受^[10]。PD-1/PD-L1通路可通过增加肿瘤细胞表面PD-L1的表达来沉默免疫系统,促进肿瘤细胞免疫逃逸。PD-L1表达与乳腺癌肿瘤大小、高病理分级、高度增殖、雌激素受体阴性、HER2阳性等相关,并且与OS呈负相关^[11],因此PD-L1高表达通常与患者不良预后相关,有望成为乳腺癌预后指标。有研究^[12]显示,免疫治疗能够使TNBC患者获益,2018年IMpassion130研究的数据显示,阿特珠单抗(atezolizumab)联合白蛋白紫杉醇用于PD-L1⁺晚期TNBC患者有生存获益,OS达到25个月。Keynote086研究^[13]显示派姆单抗(pembrolizumab)单药治疗晚期TNBC患者未能获得明显的PFS、OS获益,但显示出了良好的安全性和较为持久的抗肿瘤活性,具有较高水平TIL的患者ORR显著升高,TIL水平与派姆单抗疗效明显相关。PD-L1是免疫检查点抑制剂发挥疗效的重要预测指标,检测PD-L1在TNBC中的表达有望能够为TNBC的免疫治疗提供一定的参考依据。

研究显示,TNBC中PD-L1表达率为20%~50%。MITTENDORF等^[14]发现,PD-L1在TNBC患者中表达率约为20%,明显高于非TNBC患者,且PD-L1表

达与肿瘤高病理学分级相关;ZHANG等^[15]对151例TNBC患者和65例其他类型乳腺癌患者的PD-L1表达进行检测,结果显示PD-L1在TNBC患者中的表达率为16.9%,明显高于非TNBC患者,且PD-L1表达与肿瘤组织学分级和淋巴结转移呈正相关,与患者不良预后相关。但LI等^[16]对136例TNBC患者的研究发现,69例(50.7%)的患者PD-L1阳性表达,35例(25.7%)的患者PD-L1高表达,且PD-L1阳性与患者更好的DFS相关,与BOTTI等^[17]的研究结果一致。本研究结果显示,63.9%(39/61)TNBC患者PD-L1阳性表达。PD-L1阳性表达患者的肿瘤更大、病理分期更晚、更容易发生淋巴结转移及复发,且该部分患者的PFS和OS更差,提示PD-L1阳性表达与患者不良预后相关,与ZHANG等^[15]的研究结果相似;但与LI等^[16]的研究结果不一致,可能与抗体选择、评判标准不同以及群体差异性和肿瘤异质性有关。

CD8⁺CTL是发挥抗肿瘤效应的重要免疫细胞,CD8⁺T细胞识别肿瘤细胞表面的抗原而活化,进而转化为肿瘤特异性CD8⁺T细胞,清除肿瘤细胞;当肿瘤特异性CD8⁺T细胞功能受损时,会降低对抗原的刺激性,从而促进肿瘤的免疫逃逸和进展^[18]。免疫检查点抑制剂发挥效应也需要肿瘤的免疫细胞浸润,抗PD-1/PDL-1治疗后,新的或增加的CD8⁺T细胞浸润与肿瘤消退相关。其机制可能是在肿瘤免疫发生反应之前,肿瘤特异性免疫细胞必须在抗原启动位点淋巴结中被激活,然后转运到肿瘤组织中,整个过程涉及的启动、转运和靶点参与,都为抗PD-1/PD-L1治疗提供了靶点^[19]。因此,CD8⁺TIL有望成为预测免疫治疗疗效的指标,检测CD8⁺TIL对筛选可能对免疫治疗有效的患者具有重要临床意义。

IBRAHIM等^[20]的一项荟萃分析在平均113个月的随访中发现,富含TIL的TNBC病例分别降低了30%复发风险、22%远处复发的风险和34%死亡风险。CD8⁺T细胞是重要的TIL亚群。研究^[21-22]发现肿瘤基质中TIL的缺乏和CD8⁺T细胞的低水平与TNBC的不良预后相关,基质TIL每降低10%,死亡风险增加20%,CD8⁺T细胞低表达的TNBC患者进入晚期的风险比CD8⁺T细胞高表达的患者高16.5倍。一项包括22 964例患者的荟萃分析^[23]发现,CD8高表达提示着DFS的改善,与MIYASHITA等^[24]的研究结果一致。本研究结果显示,TNBC组织中存在CD8⁺TIL的比例为32.8%(20/61)。富含CD8⁺TIL的肿瘤其直径更小、分化程度更低、病理分期更早、淋巴结转移与复发更少,且该部分患者拥有更好的PFS及OS,提示富含CD8⁺TIL的肿瘤与患者更好的预后相关。研究^[25]发现,在高表达PD-1的患者中,肿瘤CD8⁺TIL超过TIL总数20%的病例对抗PD-1治疗有反应的可能性增加。MITTENDORF等^[14]针对120例TNBC及716例非TNBC患者进行了PD-L1及CD8⁺TIL的检测,结果发现与PD-L1⁻肿瘤相比,PD-L1⁺肿瘤具有更多的CD8⁺T细胞浸润率,且这部分患者对免疫检查点抑制剂有更好的治疗反应。

综上所述,PD-L1和CD8⁺TIL与免疫治疗疗效密切相关,因此,两者联合检测有望能更加精确地筛选出可能从免疫治疗中获益的人群^[26]。本研究结果中,CD8⁻TIL及CD8⁺TIL相应TNBC组织中PD-L1阳性率分别为78.57%和31.58%,PD-L1⁺/CD8⁻TIL型更易发生淋巴结转移、肿瘤更大、病理分期更晚,提示该类型肿瘤可能与更高的恶性度相关。PD-L1和CD8⁺TIL的联合检测是否有助于筛选出可能从免疫治疗获益的人群,有待更多的临床研究进一步证实。

[参考文献]

- 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.008.
- KUMAR P, AGGARWAL R. An overview of triple-negative breast cancer[J]. Arch Gynecol Obstet, 2016, 293(2): 247-269. DOI: 10.1007/s00404-015-3859-y.
- NEDELJKOVIĆ M, DAMJANOVIĆ A. Mechanisms of chemotherapy resistance in triple-negative breast cancer-how we can rise to the challenge[J]. Cells, 2019, 8(9): 957. DOI:10.3390/cells8090957.
- YIN L, DUAN J J, BIAN X W, et al. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress[J/OL]. Breast Cancer Res, 2020, 22(1): 61[2021-03-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7285581/>. DOI:10.1186/s13058-020-01296-5.
- 文习武. 三阴性乳腺癌的临床病理特征及治疗进展[J]. 三峡大学学报(自然科学版), 2017, 39: 120-121. DOI: CNKI: SUN:WHYC.0.2017-S1-046.
- LYONS T G. Targeted therapies for triple-negative breast cancer[J]. Curr Treat Options Oncol, 2019, 20(11): 82. DOI:10.1007/s11864-019-0682-x.
- AGHAJANI M J, YANG T, SCHMITZ U, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition and its association with PD-L1 and CD8 in thyroid cancer[J/OL]. Endocr Connect, 2020, 9(10): 1028-1041 [2021-03-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7707834/>. DOI:10.1530/EC-20-0268.
- AL-SALEH K, ABD EL-AZIZ N, ALI A, et al. Predictive and prognostic significance of CD8⁺ tumor-infiltrating lymphocytes in patients with luminal B/HER 2 negative breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy[J/OL]. Oncol Lett, 2017, 14(1): 337-344 [2021-03-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5494820/>. DOI:10.3892/ol.2017.6144.
- AGHAJANI M J, YANG T, MCCAFFERTY C E, et al. Predictive relevance of programmed cell death protein 1 and tumor-infiltrating lymphocyte expression in papillary thyroid cancer[J]. Surgery, 2018, 163(1): 130-136. DOI:10.1016/j.surg.2017.04.033.
- SCHÜTZ F, STEFANOVIĆ S, MAYER L, et al. PD-1/PD-L1 pathway in breast cancer[J]. Oncol Res Treat, 2017, 40(5): 294-297. DOI:10.1159/000464353.
- ZIELINSKI C, KNAPP S, MASCAUX C, et al. Rationale for targeting the immune system through checkpoint molecule blockade in the treatment of non-small-cell lung cancer[J/OL]. Ann Oncol, 2013, 24(5): 1170-1179[2021-03-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3629900/>. DOI:10.1093/annonc/mds647.
- SCHMID P, ADAMS S, RUGO H S, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 379(22): 2108-2121. DOI:10.1056/nejmoa1809615.
- ADAMS S, LOI S, TOPPMEYER D, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously untreated, PD-L1-positive, metastatic triple-negative breast cancer: cohort B of the phase II KEYNOTE-086 study[J]. Ann Oncol, 2019, 30(3): 405-411. DOI: 10.1093/annonc/mdy518.
- MITTENDORF E A, PHILIPS A V, MERIC-BERNSTAM F, et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer[J/OL]. Cancer Immunol Res, 2014, 2(4): 361-370[2021-03-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4000553/>. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0127.
- ZHANG W, XU G X, LI J J, et al. Expression of PD-1/PD-L1 in triple-negative breast carcinoma and its significance[J]. Chin J Pathol, 2017, 46(1): 20-24. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2017.01.005.
- LI X X, WETHERILT C S, KRISHNAMURTI U, et al. Stromal PD-L1 expression is associated with better disease-free survival in triple-negative breast cancer[J]. Am J Clin Pathol, 2016, 146(4): 496-502. DOI:10.1093/ajcp/aqw134.
- BOTTI G, COLLINA F, SCOGNAMIGLIO G, et al. Programmed death ligand 1 (PD-L1) tumor expression is associated with a better prognosis and diabetic disease in triple negative breast cancer patients[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(2): 459. DOI: 10.3390/ijms18020459.
- REEVES E, JAMES E. Antigen processing and immune regulation in the response to tumours[J/OL]. Immunology, 2017, 150(1): 16-24 [2021-03-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>

- PMC5341504/. DOI:10.1111/imm.12675.
- [19] TOPALIAN S L, TAUBE J M, ANDERS R A, et al. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy[J/OL]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(5): 275-287[2021-03-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5381938/>. DOI: 10.1038/nrc.2016.36.
- [20] IBRAHIM E M, AL-FOHEIDI M E, AL-MANSOUR M M, et al. The prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer: a meta-analysis[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 148(3): 467-476. DOI:10.1007/s10549-014-3185-2.
- [21] VIHERVUORI H, AUTERE T A, REPO H, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and CD8⁺ T cells predict survival of triple-negative breast cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(12): 3105-3114. DOI:10.1007/s00432-019-03036-5.
- [22] SUDARSA I W, SUBAWA D G, ADIPUTRA P A T, et al. Correlation of CD8⁺ expression, Foxp3⁺ expression, and CD8⁺/Foxp3⁺ ratio with triple negative breast cancer stage in sanglah general hospital[J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2019, 7(10): 1593-1596. DOI:10.3889/oamjms.2019.453.
- [23] MAO Y, QU Q, CHEN X S, et al. The prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0152500[2021-03-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4830515/>. DOI:10.1371/journal.pone.0152500.
- [24] MIYASHITA M, SASANO H, TAMAKI K, et al. Prognostic significance of tumor-infiltrating CD8⁺ and FOXP3⁺ lymphocytes in residual tumors and alterations in these parameters after neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study[J/OL]. *Breast Cancer Res*, 2015, 17: 124[2021-03-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4560879/>. DOI:10.1186/s13058-015-0632-x.
- [25] ENWERE E K, KORNAGA E N, DEAN M, et al. Expression of PD-L1 and presence of CD8-positive T cells in pre-treatment specimens of locally advanced cervical cancer[J]. *Mod Pathol*, 2017, 30(4): 577-586. DOI:10.1038/modpathol.2016.221.
- [26] JIANG Y B, LO A W I, WONG A, et al. Prognostic significance of tumor-infiltrating immune cells and PD-L1 expression in esophageal squamous cell carcinoma[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8 (18): 30175-30189[2021-03-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5444735/>. DOI:10.18632/oncotarget.15621.

[收稿日期] 2021-03-02

[修回日期] 2021-09-12

[本文编辑] 党瑞山