

# 肿瘤微环境在三阴性乳腺癌中的研究进展

刘亚茹<sup>1</sup>, 马俊丽<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

<sup>2</sup>济宁医学院附属医院肿瘤科, 山东 济宁

收稿日期: 2023年6月21日; 录用日期: 2023年7月16日; 发布日期: 2023年7月25日

## 摘要

三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)是乳腺癌中最具侵袭性的亚型, 转移性和远处复发的发生率高, 缺乏特异性靶点, 易产生耐药性, 这与它不同于其他亚型的独特肿瘤微环境(TME)密不可分。TME是肿瘤细胞赖以生存和发展的复杂环境, 主要由肿瘤细胞、基质细胞及组织、微血管、以及各种趋化因子等构成。TME的存在提升了肿瘤细胞增殖、侵袭、转移及免疫逃逸能力, 阻碍TNBC的抗肿瘤反应。肿瘤细胞与TME相辅相成, 了解TME将有助于设计基于TNBC的靶向治疗。本文将针对于TME如何促进TNBC发生发展的最新研究进展进行综述。

## 关键词

三阴性乳腺癌, 肿瘤微环境, 免疫逃逸, 转移, 乳腺癌治疗

# The Progress of Tumour Microenvironment in Triple-Negative Breast Cancer

Yaru Liu<sup>1</sup>, Junli Ma<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

<sup>2</sup>Department of Oncology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Jun. 21<sup>st</sup>, 2023; accepted: Jul. 16<sup>th</sup>, 2023; published: Jul. 25<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Triple negative breast cancer (TNBC) is the most aggressive subtype of breast cancer, with a high incidence of metastasis and distant recurrence, a lack of specific targets and a tendency to develop drug resistance, which is inextricably linked to its unique tumour microenvironment (TME). The

\*通讯作者。

**presence of TME enhances the proliferation, invasion, metastasis and immune escape of tumour cells and hinders the anti-tumour response of TNBC. Tumour cells and TME complement each other and understanding TME will help in the design of TNBC-based targeted therapies. This article reviews the latest research advances on how TME contributes to the development of TNBC.**

## Keywords

**Triple Negative Breast Cancer, Tumor Microenvironment, Immune Escape, Transfers, Breast Cancer Therapy**

Copyright © 2023 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. 背景

乳腺癌(BC)是全球女性最常见的恶性肿瘤, 尽管诊断技术和治疗方式在有所改进, 但乳腺癌的发病率在全世界范围内仍不断增加, 并且是女性癌症死亡的主要原因[1]。其中最难治疗的是三阴性乳腺癌(TNBC), 这是一种在免疫组织化学(IHC)分析下雌激素受体(ER), 孕激素受体(PR)和人表皮生长因子受体2(Her-2)均表达阴性的一种乳腺癌亚型[2], 占乳腺癌的15%~20%, 具有侵袭性、转移性和明显的抗药性。然而, 由于缺乏特异性靶点, 治疗方式有限, 初期对化疗有一定的疗效, 但后期复发率很高。肿瘤微环境(TME)对TNBC的发生、发展和进展有多种影响[3]。对TME及其作用机制和相关分子的深入了解将为TNBC的生物学行为提供重要的见解, 也可以为临床治疗提供新的思路。

## 2. TNBC 的高度异质性

TNBC 占乳腺癌病例的15%~20%, 具有高侵袭性, 高复发率, 快速转移和不良预后等特点[4]。主要影响年轻女性, 在非裔美国人和西班牙裔亚组中患病率较高[5]。化疗是目前治疗TNBC主要的全身疗法。此外TNBC是一种具有高度异质性的疾病, 表现出不同的基因表达谱、分子多样性、较高的染色体异位率[6], 并且在病理特征和生物学行为等方面也有很大的差异。

邵志敏教授团队通过庞大的基因数据分析, 根据不同基因特征又将TNBC分为了四种亚型: 即雄激素受体型(LAR), 免疫调节型(IM), 基底样免疫抑制型(BLIS), 间充质型(MES) [7]。这四种亚型表现出的特性也有较大差异, 其中TNBC患者的雄激素受体(AR)表达阳性的LAR型占TNBC肿瘤的10%~53%, 在中国TNBC患者中最常见[8]。AR常出现在较小的TNBC肿瘤或无淋巴结转移的病例中, 并且在化疗不敏感或产生耐药型的TNBC中也可能会有高水平的表达, 在晚期肿瘤中的表达常常预示着TNBC患者预后不良, 在AR+TNBC细胞中, AR作为一种配体激活的转录因子, 可通过涉及不同的细胞内信号通路促进肿瘤增殖和侵袭, 研究发现AR拮抗剂治疗不仅可以应用于对化疗反应不佳的AR+TNBC, 也可以考虑用于TNBC的联合治疗[9] [10]。IM亚型具有一个独特的免疫微环境, 它的特点是CD8+ T细胞浸润大量增加, 免疫检查点分子CTLA-4和PD-L1的表达相对较高[11]。因此该亚型肿瘤可能对免疫检查点抑制剂(ICIs)特别敏感, 也可通过调节其免疫环境进行个体化治疗。BLIS亚型是基因组最不稳定的, 具有抑癌基因TP53的高突变率和很多参与DNA修复基因的缺失[12]。还表现出T细胞、B细胞和自然杀伤细胞免疫调节途径和细胞因子途径的下调[6]。MES亚型在遗传上相对稳定, 具有遗传性乳腺癌信号通路的高表达[6]。在新辅助化疗后获得完全病理缓解的患者通常有良好的预后[13], 针对TNBC分子亚

型研究可能预测临床实践中最有可能受益于新辅助治疗的患者, 并且还可以针对不同的分子亚型提供针对性的个体化治疗。

### 3. TNBC 特殊的 TME

**TME** 由肿瘤细胞, 细胞外基质(ECM)成分, 各种基质细胞, 如癌症干细胞(CSC), 免疫细胞, 与癌症相关的成纤维细胞(CAF), 血管系统和各种信号分子构成[14]。在癌症等恶性疾病中, ECM 通常变得紊乱, 这种异常的 ECM 可以提供各种信号来促进肿瘤的发生, 肿瘤相关的血管生成和炎症, 并导致致瘤微环境的产生[15]。CAFs 在 TME 中起着不可或缺的作用, 可通过自分泌和旁分泌途径释放细胞因子、趋化因子和生长因子, 对 TME 产生重大影响, 从而促进恶性行为, 如肿瘤细胞生长、侵袭和转移, 并增强血管生成[16], 并且发现 CAFs 还可以促进肿瘤浸润淋巴细胞的 M2 极化来参与肿瘤的免疫调节[17]。CSC 存在很多实体瘤中, 具有很强的自我更新和分化的能力, 与正常干细胞不同, 它不受人体机制的调节, 可以持续扩增产生异质性的肿瘤细胞[18], 不仅是所有恶性肿瘤中肿瘤细胞的来源, 还可以引起肿瘤对化疗药物产生耐药性, 从而导致复发和远处转移[19]。然而 TNBC 具有的独特免疫微环境, 与其中的免疫细胞是密不可分的。

TNBC 的 TME 中具有显著的肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)和巨噬细胞浸润, B 细胞和 T 淋巴细胞在免疫防御中起着至关重要的作用, 其中的 CD4+ T 辅助细胞在调节免疫反应中起重要作用, 可通过募集各种免疫细胞, 帮助 B 细胞诱导产生免疫活性。CD8+细胞毒性 T 细胞可以抵御细胞病原体, 特异性杀伤靶细胞。肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)也是 TNBC 肿瘤生长和进展的重要促成因素, 其中表达 CD68 的 M1 类巨噬细胞可以产生自由基, 具有杀伤肿瘤的作用[20], 而表达 CD68 和 CD163 的 M2 类巨噬细胞可以通过分泌趋化因子或生长因子促进肿瘤的生长和转移[21]。并且 TAMs 和 TILs 被认为是癌症的重要预后因素。

### 4. TME 介导 TNBC 免疫逃逸

体内的免疫系统具有免疫监视的作用, 当体内产生恶性肿瘤细胞时, 免疫系统能够快速识别并清除, 然而肿瘤细胞可以通过多种机制来逃避免疫系统的识别与攻击, 从而导致免疫逃逸。肿瘤微环境成分有助于肿瘤细胞的免疫逃逸[22]。包括免疫抑制细胞如调节性 T 细胞(Treg)的招募, 以及负性调节因子如 PD-1 和 PD-L1 的表达等。TNBC 的微环境表型可分为三个异质性的簇, 这三个簇具有不同的潜在免疫逃逸机制, 簇 1 是因为先天免疫细胞吸引力存在缺陷, 簇 2 是因为先天免疫细胞趋化但失活并且低肿瘤抗原负荷, 簇 3 是因为免疫检查点分子的高表达[23]。

#### 4.1. 程序性细胞死亡配体 1 (PD-L1)的上调导致免疫逃逸

程序性细胞死亡配体 1 (PD-L1)是一种免疫抑制蛋白, 通常在癌细胞上表达并介导免疫逃逸[24]。肿瘤细胞可以利用 PD-L1 的上调逃避免疫识别和清除, 并且 PD-L1 可以作为乳腺癌在内的各种肿瘤类型预后不良的指标[4] [25]。PD-L1 的上调可以说是癌细胞逃避免疫监视一种适应。关于在 TNBC 的 TME PD-L1 上调的机制研究更加深入, 但至今还不是很清楚, 下面将阐述近期了解到的相关研究。肿瘤微环境中 PD-L1 的表达可以由多种细胞因子外源性诱导, 干扰素  $\gamma$  (IFN $\gamma$ )是最强诱导剂[26]。表观遗传因子组蛋白脱乙酰酶 2 (HDAC2)在 TNBC 中表达显著高于其他乳腺癌亚型, 可以通过激活 JAK-STAT1 通路促进 IFN $\gamma$  诱导 TNBC 细胞中 PD-L1 的表达[27]。E3 泛素连接酶 UBR5 在 IFN- $\gamma$  诱导的 TNBC PDL1 转录中也起到关键作用[28]。MUC1-C 是一种在 TNBC 细胞中异常表达的致癌蛋白, 可以通过 IFN- $\gamma$  途径在肿瘤免疫监视和逃避中发挥作用[29]。但值得注意的是 IFN- $\gamma$  在肿瘤免疫应答中有着双重作用, 一方面可以通过调节免疫反应和细胞周期, 抑制肿瘤发生[30]。另一方面, 像前文描述那样, IFN- $\gamma$  可以通过调节 TME 来

促进肿瘤细胞的免疫逃逸。TME 中的代谢异常, 如缺氧, 低 PH 值, 缺乏营养物质等会引起内质网应激, 持续性的内质网应激是肿瘤的特征[31]。新研究发现在内质网应激下, 乳腺癌细胞会产生含有 miR-27a-3p 的外泌体。外泌体 miR-27a-3p 上调巨噬细胞中的 PD-L1, 并通过激活 PTEN-AKT/PI3K 途径从而促进乳腺癌细胞的免疫逃逸[32]。PD-1/PD-L1 检查点被认为是中晚期或转移性 TNBC 的治疗方案, 更好地了解 PD-L1 的调控机制有助于更好的预测患者的反应和改善治疗。这些新发现具有强有力的证据和理论基础, 可以为基于免疫检查点阻断的 TNBC 治疗提供新的治疗靶点。

## 4.2. TME 中的 T 细胞参与免疫逃逸

肿瘤微环境(TME)中的 T 细胞在癌症免疫监测中起着关键作用[33], T 细胞受体(TCR)识别肿瘤细胞上的抗原后, 组织相容性复合体(MHC)I 类或 II 类分子以肽形式呈递, 细胞毒性 T 细胞(CTL)也是指激活的 CD8+ T 细胞对肿瘤细胞的破坏。因此肿瘤细胞经常使 MHC-I 通路基因失活来逃离细胞毒性 T 细胞的作用, SOX4 转录因子受肿瘤细胞表面整合素阿艾  $\alpha V\beta 6$  受体的调节, 可以抵抗 TNBC 细胞对 T 细胞介导的细胞毒作用。新研究发现, 通过使用整合素  $\alpha V\beta 6$  单克隆抗体可以通过抑制 SOX4 表达从而抑制出现具有低 MHC 类水平的肿瘤细胞, 从而使 TNBC 细胞对细胞毒性 T 细胞敏感, 并且实验发现在 PD-1 阻断反应不佳的高转移鼠 TNBC 模型中可以获得显著的生存益处[34]。肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)作为一种物理屏障分布在癌巢的外围, 可以防止 T 细胞攻击肿瘤细胞, 从而导致肿瘤免疫逃逸, 然而阻断 FGFR 信号通路可能破坏 CAFs 建立的物理屏障和抑制 CAFs 分泌血管细胞粘附分子 1 (VCAM-1)来促进 T 细胞浸润至三阴性乳腺癌[35]。免疫系统是把“双刃剑”, 它在消灭肿瘤细胞的同时, 也可以促进肿瘤细胞的生长。比如调节性 T 细胞(Treg), 它是肿瘤微环境中最为重要的一类细胞, TNBC 微环境中的 Tregs 浸润程度明显高于其他乳腺癌亚型[36], 可通过分泌选定的趋化因子来抑制过度的免疫反应, 这种抑制性也为肿瘤的免疫逃逸提供了机会[37], Tregs 识别不同肿瘤抗原的结构和分子, 为了逃避免疫识别, 肿瘤细胞利用不同的机制来修饰、下调甚至完全丢失这些抗原[38]。

## 5. TME 促进 TNBC 远处转移

TNBC 具有很高的远处转移风险, 也是导致患者死亡的主要原因。1889 年, 英国外科医生 Stephen Paget 发表了开创性的“种子和土壤”假说, 解释了转移不是一种随机模式。而是某些肿瘤细胞(他将其等同于“种子”)对某些器官的环境(他将其等同于“土壤”)具有特定的亲和力。只有当种子和土壤相容时才会形成转移。

TME 在 TNBC 转移中的作用最近得到了强调, 主要涉及癌症和基质细胞之间的相互作用[39]。原发性肿瘤内的癌细胞先进入周围的肿瘤相关基质, 才能进入邻近的正常组织实质。癌细胞要想进入基质, 必须先突破基底膜(BM), 进入基质后, 他们将面临微环境中的各种肿瘤相关的基质细胞, 比如成纤维细胞, 脂肪细胞, 间充质干细胞, 巨噬细胞和其他免疫细胞等[40]。基质细胞能够通过各种调节机制来进一步增强肿瘤细胞的侵袭转移行为。

首先值得一提的是肿瘤成纤维细胞(CAF), 它对 TNBC 的转移具有很重要的作用, 正常基质成纤维细胞向癌相关成纤维细胞的转化是致癌微环境形成的重要一步, CAFs 能通过向 TME 中分泌细胞因子、趋化因子和生长因子直接促进肿瘤细胞的运动。例如 CAFs 可分泌 CXCL12 来调节乳腺肿瘤细胞中细胞骨架, 从而促进肿瘤细胞转移[41]。在肿瘤细胞、肿瘤血管内皮细胞和专业抗原呈递细胞(APCs)中均有表达的免疫检查点分子 B7-H3 [42], 并在肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)中特异性富集, 通过促进 ECM 重建和肿瘤血管生成表现出巨大的促转移功能[43]。肿瘤相关间充质基质细胞(TA-MSCs)是骨髓间充质干细胞(BM-MSCs)通过与肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)的相互作用转化而成的, 对 TNBC 转移有促进作用[44], 但



是具体机制还不够明确, 所以没有有效的方法通过消灭 TA-MSCs 来阻止 TNBC 的转移。有研究发现成纤维细胞活化蛋白  $\alpha$ (FAP $\alpha$ )在 TA-MSCs 过表达, 这种跨膜蛋白可以通过让 TA-MSCs 分泌趋化因子配体来募集一系列 TAMs, 并促 TAMs 进一步极化成 M2 型, 从而促进 TNBC 的生长和转移, 因此, 诱导 FAP $\alpha$  凋亡可以作为抑制 TNBC 远处转移的一种非常好的治疗方式[45]。活化的 T 细胞释放的促炎细胞因子白细胞介素 17A (IL-17A), 可在失巢凋亡的情况下维持循环肿瘤细胞(CTC)存活[46], CTC 的存在是发生肿瘤转移或癌症复发的一种机制, IL-17A 还可以为 TNBC 的转移创造肿瘤微环境, 可以通过刺激内皮脂肪酶  $\beta$ -氧化促进肿瘤血管生成[47], 从而为肿瘤细胞转移提供丰富的营养成分, 在肿瘤快速进展时减少缺血性坏死。TNBC 常表现出较高的糖酵解水平[48], 较多的葡萄糖摄取可以为肿瘤的增殖, 侵袭, 转移等一系列行为提供能量[49]。因此葡萄糖转运蛋白 3 (GLUT3)在 TNBC 特别升高, 这种转运蛋白可通过诱导 TME 中的调节因子, 促进炎性 TME, 从而激活 TME 中的相关巨噬细胞, 对肿瘤细胞的远处转移有促进作用[50]。对肿瘤微环境促进 TNBC 转移机制的研究, 可以检测到微环境中与转移有关的因素的变化, 为肿瘤转移的早期诊断和治疗提供新的思路。

## 6. 展望

TNBC 作为乳腺癌中最“凶狠”的一种亚型, 由于缺乏特异性靶点, 化疗是目前唯一的一种全身治疗手段, 但是治疗效果并不理想, 容易产生耐药导致复发和转移。TNBC 与其 TME 相互依存, 相互促进, 相互斗争。TME 的研究是目前肿瘤研究的重要方向, 近年来随着肿瘤细胞学和分子生物学的进展, 人们对 TNBC 和 TME 的相互作用了解的越来越深入, 这不仅对 TNBC 的发生、发展、转移有重要意义, 也对其预防、治疗, 预后起着重要作用。2022 年 11 月 PD-1 抑制剂帕博利珠单抗被批准用于 PD-L1 高表达的早期高危 TNBC 癌患者的治疗。这种药品的批准使用, 不仅为 TNBC 患者的治疗带来了希望, 也是对致力于 TME 研究的一种认可, 针对 TME 的研究有望给 TNBC 患者提供更多的治疗思路 and 选择, 提高治愈率, 改善预后。虽然目前有所成就, 但是还有很多 TME 作用机制并不是很明确, 我相信, 在不远的将来, 会有越来越多的靶点被发现, 更多有疗效的靶向治疗应用于临床, 即使是最为凶险的三阴性乳腺癌, 也终能获得可防可控可治的效果。

## 利益冲突

所有作者均声明不存在利益冲突。

## 参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D., Goding Sauer, A., *et al.* (2020) Colorectal Cancer Statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **70**, 145-164. <https://doi.org/10.3322/caac.21601>
- [2] Wang, Q., Xu, M., Sun, Y., *et al.* (2019) Gene Expression Profiling for Diagnosis of Triple-Negative Breast Cancer: A Multicenter, Retrospective Cohort Study. *Frontiers in Oncology*, **9**, Article 354. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00354>
- [3] Lotfinejad, P., Jafarabadi, M.A., Shadbad, M.A., *et al.* (2020) Prognostic Role and Clinical Significance of Tumor-Infiltrating Lymphocyte (TIL) and Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) Expression in Triple-Negative Breast Cancer (TNBC): A Systematic Review and Meta-Analysis Study. *Diagnostics*, **10**, Article 704. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10090704>
- [4] Garrido-Castro, A.C., Lin, N.U. and Polyak, K. (2019) Insights into Molecular Classifications of Triple-Negative Breast Cancer: Improving Patient Selection for Treatment. *Cancer Discovery*, **9**, 176-198. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-1177>
- [5] Rey-Vargas, L., Sanabria-Salas, M.C., Fejerman, L. and Serrano-Gómez, S.J. (2019) Risk Factors for Triple-Negative Breast Cancer among Latina Women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **28**, 1771-1783. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-0035>

- [6] Burstein, M.D., Tsimelzon, A., Poage, G.M., *et al.* (2015) Comprehensive Genomic Analysis Identifies Novel Subtypes and Targets of Triple-Negative Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, **21**, 1688-1698. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0432>
- [7] Jiang, Y.-Z., Ma, D., Suo, C., *et al.* (2019) Genomic and Transcriptomic Landscape of Triple-Negative Breast Cancers: Subtypes and Treatment Strategies. *Cancer Cell*, **35**, 428-440. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.02.001>
- [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, 4.
- [9] Liu, Y.-X., Zhang, K.-J. and Tang, L.-L. (2018) Clinical Significance of Androgen Receptor Expression in Triple Negative Breast Cancer—An Immunohistochemistry Study. *Oncology Letters*, **15**, 10008-10016. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8548>
- [10] Lehmann, B.D., Bauer, J.A., Schafer, J.M., *et al.* (2014) PIK3CA Mutations in Androgen Receptor-Positive Triple Negative Breast Cancer Confer Sensitivity to the Combination of PI3K and Androgen Receptor Inhibitors. *Breast Cancer Research*, **16**, Article No. 406. <https://doi.org/10.1186/s13058-014-0406-x>
- [11] Rodríguez-Bautista, R., Caro-Sánchez, C.H., Cabrera-Galeana, P., *et al.* (2021) Immune Milieu and Genomic Alterations Set the Triple-Negative Breast Cancer Immunomodulatory Subtype Tumor Behavior. *Cancers*, **13**, Article No. 6256. <https://doi.org/10.3390/cancers13246256>
- [12] Tsang, J.Y.S. and Tse, G.M. (2020) Molecular Classification of Breast Cancer. *Advances in Anatomic Pathology*, **27**, 27-35. <https://doi.org/10.1097/PAP.000000000000232>
- [13] Liedtke, C., Mazouni, C., Hess, K.R., *et al.* (2008) Response to Neoadjuvant Therapy and Long-Term Survival in Patients with Triple-Negative Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **26**, 1275-1281. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.4147>
- [14] Sharma, P. (2016) From the Guest Editor: Immune Checkpoint Therapy as a Weapon against Cancer. *The Cancer Journal*, **22**, 67. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000184>
- [15] Lu, P., Weaver, V.M. and Werb, Z. (2012) The Extracellular Matrix: A Dynamic Niche in Cancer Progression. *Journal of Cell Biology*, **196**, 395-406. <https://doi.org/10.1083/jcb.201102147>
- [16] Orimo, A., Gupta, P.B., SgROI, D.C., *et al.* (2005) Stromal Fibroblasts Present in Invasive Human Breast Carcinomas Promote Tumor Growth and Angiogenesis through Elevated SDF-1/CXCL12 Secretion. *Cell*, **121**, 335-348. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.02.034>
- [17] Ge, Z. and Ding, S. (2020) The Crosstalk Between Tumor-Associated Macrophages (TAMs) and Tumor Cells and the Corresponding Targeted Therapy. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article 590941. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.590941>
- [18] Wicha, M.S., Liu, S. and Dontu, G. (2006) Cancer Stem Cells: An Old Idea—A Paradigm Shift. *Cancer Research*, **66**, 1883-1890. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-3153>
- [19] Dou, J. and Gu, N. (2010) Emerging Strategies for the Identification and Targeting of Cancer Stem Cells. *Tumor Biology*, **31**, 243-253. <https://doi.org/10.1007/s13277-010-0023-y>
- [20] Murray, P.J. and Wynn, T.A. (2011) Obstacles and Opportunities for Understanding Macrophage Polarization. *Journal of Leukocyte Biology*, **89**, 557-563. <https://doi.org/10.1189/jlb.0710409>
- [21] Solinas, G., Germano, G., Mantovani, A. and Allavena, P. (2009) Tumor-Associated Macrophages (TAM) as Major Players of the Cancer-Related Inflammation. *Journal of Leukocyte Biology*, **86**, 1065-1073. <https://doi.org/10.1189/jlb.0609385>
- [22] Spranger, S. (2016) Mechanisms of Tumor Escape in the Context of the T-Cell-Inflamed and the Non-T-Cell-Inflamed Tumor Microenvironment. *International Immunology*, **28**, 383-391. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxw014>
- [23] Xiao, Y., Ma, D., Zhao, S., *et al.* (2019) Multi-Omics Profiling Reveals Distinct Microenvironment Characterization and Suggests Immune Escape Mechanisms of Triple-Negative Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, **25**, 5002-5014. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-3524>
- [24] Chen, M., Sharma, A., Lin, Y., *et al.* (2019) Insulin and Epithelial Growth Factor (EGF) Promote Programmed Death Ligand 1(PD-L1) Production and Transport in Colon Cancer Stem Cells. *BMC Cancer*, **19**, Article No. 153. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5364-3>
- [25] Anders, C.K., Abramson, V., Tan, T. and Dent, R. (2016) The Evolution of Triple-Negative Breast Cancer: From Biology to Novel Therapeutics. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, **36**, 34-42. [https://doi.org/10.1200/EDBK\\_159135](https://doi.org/10.1200/EDBK_159135)
- [26] Chen, L. and Han, X. (2015) Anti-PD-1/PD-L1 Therapy of Human Cancer: Past, Present, and Future. *Journal of Clinical Investigation*, **125**, 3384-3391. <https://doi.org/10.1172/JCI80011>
- [27] Xu, P., Xiong, W., Lin, Y., *et al.* (2021) Histone Deacetylase 2 Knockout Suppresses Immune Escape of Triple-Negative Breast Cancer Cells via Downregulating PD-L1 Expression. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No.

779. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04047-2>
- [28] Wu, B., Song, M., Dong, Q., *et al.* (2022) UBR5 Promotes Tumor Immune Evasion through Enhancing IFN- $\gamma$ -Induced *PDL1* Transcription in Triple Negative Breast Cancer. *Theranostics*, **12**, 5086-5102. <https://doi.org/10.7150/thno.74989>
- [29] Yamashita, N., Long, M., Fushimi, A., *et al.* (2021) MUC1-C Integrates Activation of the IFN- $\gamma$  Pathway with Suppression of the Tumor Immune Microenvironment in Triple-Negative Breast Cancer. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **9**, e002115. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-002115>
- [30] Hao, Q. and Tang, H. (2018) Interferon- $\gamma$  and Smac Mimetics Synergize to Induce Apoptosis of Lung Cancer Cells in a TNFA-Independent Manner. *Cancer Cell International*, **18**, Article No. 84. <https://doi.org/10.1186/s12935-018-0579-y>
- [31] Chen, X. and Cubillos-Ruiz, J.R. (2021) Endoplasmic Reticulum Stress Signals in the Tumour and Its Microenvironment. *Nature Reviews Cancer*, **21**, 71-88. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-00312-2>
- [32] Yao, X., Tu, Y., Xu, Y., *et al.* (2020) Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Exosomal miR-27a-3p Promotes Immune Escape in Breast Cancer via Regulating PD-L1 Expression in Macrophages. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 9560-9573. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15367>
- [33] Chen, D. and Mellman, I. (2017) Elements of Cancer Immunity and the Cancer-Immune Set Point. *Nature*, **541**, 321-330. <https://doi.org/10.1038/nature21349>
- [34] Bagati, A., Kumar, S., Jiang, P., *et al.* (2021) Integrin  $\alpha\beta6$ -TGF $\beta$ -SOX4 Pathway Drives Immune Evasion in Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer Cell*, **39**, 54-67. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.12.001>
- [35] Wu, Y., Yi, Z., Li, J., *et al.* (2022) FGFR Blockade Boosts T Cell Infiltration into Triple-Negative Breast Cancer by Regulating Cancer-Associated Fibroblasts. *Theranostics*, **12**, 4564-4580. <https://doi.org/10.7150/thno.68972>
- [36] Engel, J.B., Honig, A., Kapp, M., *et al.* (2014) Mechanisms of Tumor Immune Escape in Triple-Negative Breast Cancers (TNBC) with and without Mutated BRCA 1. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **289**, 141-147. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-2922-9>
- [37] Yamaguchi, T., Wing, J.B. and Sakaguchi, S. (2011) Two Modes of Immune Suppression by Foxp3<sup>+</sup> Regulatory T Cells under Inflammatory or Non-Inflammatory Conditions. *Seminars in Immunology*, **23**, 424-430. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2011.10.002>
- [38] Zou, W. (2005) Immunosuppressive Networks in the Tumour Environment and Their Therapeutic Relevance. *Nature Reviews Cancer*, **5**, 263-274. <https://doi.org/10.1038/nrc1586>
- [39] Quail, D.F. and Joyce, J.A. (2013) Microenvironmental Regulation of Tumor Progression and Metastasis. *Nature Medicine*, **19**, 1423-1437. <https://doi.org/10.1038/nm.3394>
- [40] Joyce, J.A. and Pollard, J.W. (2009) Microenvironmental Regulation of Metastasis. *Nature Reviews Cancer*, **9**, 239-252. <https://doi.org/10.1038/nrc2618>
- [41] Dvorak, K.M., Pettee, K.M., Rubinic-Minotti, K., *et al.* (2018) Carcinoma Associated Fibroblasts (CAFs) Promote Breast Cancer Motility by Suppressing Mammalian Diaphanous-Related Formin-2 (mDia2). *PLOS ONE*, **13**, e0195278. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195278>
- [42] Picarda, E., Ohaegbulam, K.C. and Zang, X. (2016) Molecular Pathways: Targeting B7-H3 (CD276) for Human Cancer Immunotherapy. *Clinical Cancer Research*, **22**, 3425-3431. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2428>
- [43] Cheng, N., Bei, Y., Song, Y., *et al.* (2021) B7-H3 Augments the Pro-Angiogenic Function of Tumor-Associated Macrophages and Acts as a Novel Adjuvant Target for Triple-Negative Breast Cancer Therapy. *Biochemical Pharmacology*, **183**, Article ID: 114298. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114298>
- [44] Chaturvedi, P., Gilkes, D.M., Takano, N., *et al.* (2014) Hypoxia-Inducible Factor-Dependent Signaling between Triple-Negative Breast Cancer Cells and Mesenchymal Stem Cells Promotes Macrophage Recruitment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **111**, E2120-E2129. <https://doi.org/10.1073/pnas.1406655111>
- [45] Li, X., Chen, M., Lu, W., *et al.* (2021) Targeting FAP $\alpha$ -Expressing Tumor-Associated Mesenchymal Stromal Cells Inhibits Triple-Negative Breast Cancer Pulmonary Metastasis. *Cancer Letters*, **503**, 32-42. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.01.013>
- [46] Tsai, Y.-F., Huang, C.-C., Lin, Y.-S., *et al.* (2021) Interleukin 17A Promotes Cell Migration, Enhances Anoikis Resistance, and Creates a Microenvironment Suitable for Triple Negative Breast Cancer Tumor Metastasis. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **70**, 2339-2351. <https://doi.org/10.1007/s00262-021-02867-x>
- [47] Wang, R., Lou, X., Feng, G., *et al.* (2019) IL-17A-Stimulated Endothelial Fatty Acid  $\beta$ -Oxidation Promotes Tumor Angiogenesis. *Life Sciences*, **229**, 46-56. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.05.030>
- [48] Masuda, H., Baggerly, K.A., Wang, Y., *et al.* (2013) Differential Response to Neoadjuvant Chemotherapy among 7 Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes. *Clinical Cancer Research*, **19**, 5533-5540.

<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-0799>

- [49] Sun, X., Wang, M., Wang, M., *et al.* (2020) Metabolic Reprogramming in Triple-Negative Breast Cancer. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article 428. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00428>
- [50] Tsai, T.-H., Yang, C.-C., Kou, T.-C., *et al.* (2021) Overexpression of GLUT3 Promotes Metastasis of Triple-Negative Breast Cancer by Modulating the Inflammatory Tumor Microenvironment. *Journal of Cellular Physiology*, **236**, 4669-4680. <https://doi.org/10.1002/jcp.30189>