

• 论 著 •

# 免疫检查点蛋白 VISTA 在乳腺癌中的表达及对预后的影响

毛 武, 史 浩, 王子祥, 邓 航, 秦克旺<sup>△</sup>

(广东省妇幼保健院成人外科, 广东 广州 511400)

**[摘要]** **目的** 探讨 VISTA 在乳腺癌的表达情况及与乳腺癌临床因素的相关性; 评估 VISTA 在乳腺癌中的预后价值。**方法** 采用免疫组织化学方法分析 140 例乳腺癌肿瘤组织的病理切片的微阵列, 分析肿瘤细胞(TC)VISTA 表达、免疫细胞(IC)VISTA 表达和 VISTA 的综合阳性评分(CPS)与临床变量的关系, 以及与乳腺癌生存预后的相关性; 再从癌基因数据库 TCGA 提取乳腺癌 VISTA mRNA 表达量数据, 验证其与生存预后的相关性。**结果** 乳腺癌组织中检测到 VISTA 表达率为 35.0%, 其中 VISTA 在 TC 中的表达率为 11.4%, 在 IC 中的表达率为 30.0%。乳腺癌 VISTA 蛋白的 CPS 与雌激素受体(ER)阴性、孕激素受体(PR)阴性、三阴性者存在显著相关性( $P=0.005, 0.010, 0.001$ ); TC VISTA 阳性表达与 PR 阴性存在显著相关性( $P=0.016$ ); IC VISTA 阳性表达与人类表皮生长因子受体 2(HER2)阳性存在显著相关性( $P=0.013$ )。IC VISTA 阳性表达者与阴性者相比, 生存率显著提高(90.2% vs. 73.4%,  $P=0.038$ ); 而 VISTA 的 CPS (79.3% vs. 75.3%,  $P=0.601$ )和 TC 的 VISTA 表达(73.1% vs. 79.2%,  $P=0.478$ )不具有此现象; VISTA mRNA 高表达与低表达者间的总生存的预后指标无显著性差异( $P=0.246$ )。IC VISTA 阳性表达是乳腺癌总生存的独立良好预后指标( $P=0.017$ ), 也是 HER2 阴性乳腺癌的良好预后指标( $P=0.046$ )。**结论** 乳腺癌组织中 VISTA 在 IC 中的表达率高于 TC; VISTA 阳性表达与 HER2 阳性和 PR 阴性相关; IC VISTA 阳性表达是乳腺癌良好总生存的预后指标, 也是 HER2 阴性乳腺癌的良好预后指标。

**[关键词]** 乳腺癌; VISTA; 免疫治疗; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.05.010 中图法分类号:R737.9

文章编号:1009-5519(2023)05-0764-07 文献标识码:A

## Expression of immune checkpoint protein VISTA in breast cancer and its effect on the prognosis of breast cancer patients

MAO Wu, SHI Hao, WANG Zixiang, DENG Hang, QIN Kewang<sup>△</sup>

(Department of Adult Surgery, Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou, Guangdong 511400, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the expression of V-type immunoglobulin domain-containing suppressor of T cell activation (VISTA) in breast cancer and its correlation with clinical factors, and evaluate the prognostic value of VISTA in breast cancer. **Methods** Immunohistochemical method was used to analyze the microarray of pathological sections of 140 cases of breast cancer tumor tissues. The expressions of VISA in tumor cells (TC) and immune cells (IC), and the combined positive score (CPS) were analyzed, and the relationship with clinical variables and the correlation with survival and prognosis of breast cancer were also investigated. Then the VISTA mRNA expression data of breast cancer was extracted from the oncogene database The Cancer Genome Atlas (TCGA) to verify its correlation with survival and prognosis. **Results** The expression rate of VISTA in breast cancer tissues was 35.0%, 11.4% in TC and 30.0% in IC. The CPS of VISTA was observed significantly higher in ER-negative, PR-negative or three-negative sample ( $P=0.005, 0.010$  and  $0.001$ , respectively). VISTA-positive TC were significantly correlate with PR-negative sample ( $P=0.016$ ). VISTA-positive IC was significantly correlated with HER2-positive sample ( $P=0.013$ ). The survival rate of VISTA positive expression in IC was significantly higher than that of negative expression (90.2% vs. 73.4%,  $P=0.038$ ). However, the CPS of VISTA (79.3% vs. 75.3%,  $P=0.601$ ) and the VISTA expression of tumor

cells (73.1% vs. 79.2%,  $P=0.478$ ) did not show this phenomenon. There was no significant difference in overall survival between the patients with high and low VISTA mRNA expression ( $P=0.246$ ). Positive expression of VISTA in IC was an independent and good prognostic indicator of overall survival of breast cancer ( $P=0.017$ ), and it was also a good prognostic indicator of human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2) breast cancer ( $P=0.046$ ). **Conclusion** The expression rate of VISTA in breast cancer tissues is higher than that in TC. VISTA positive expression is related to HER2-positive and PR-negative tumors. The positive expression of VISTA in IC is a good prognostic indicator for the overall survival of breast cancer, and it is also a good prognostic indicator for HER2-negative breast cancer.

**[Key words]** Breast cancer; V-type immunoglobulin domain-containing suppressor of T cell activation; Immunotherapy; Prognosis

乳腺癌是最常见的女性恶性肿瘤,手术、放、化疗和靶向治疗是最主要的治疗方法<sup>[1]</sup>。近年来,众多临床试验证实免疫检查点(CTLA-4/PD-1/PD-L1)抑制剂可改善晚期恶性肿瘤的生存情况<sup>[2-3]</sup>。2019年,美国食品药品监督管理局(FDA)批准阿替利珠单抗联合白蛋白紫杉醇可用于局部进展期或转移性的三阴性乳腺癌<sup>[4]</sup>。目前,CTLA-4/PD-1/PD-L1等免疫靶点抑制剂的有效率低于30%<sup>[5]</sup>。因此,为提高乳腺癌免疫治疗的疗效,寻找新的免疫靶点至关重要。T细胞活化V结构域Ig抑制因子(VISTA)是新型的负性免疫检查点,是CD28蛋白家族的成员,在抗原呈递细胞中作为共抑制配体,从而抑制T细胞应答。目前,研究提示,VISTA在多种恶性肿瘤中表达,例如前列腺癌、黑色素瘤<sup>[6-7]</sup>,且与头颈肿瘤预后呈负相关<sup>[8]</sup>。目前,关于VISTA与乳腺癌相关性的研究报道较少,且研究结果存在不一致性<sup>[9-11]</sup>。因此,本研究主要分析VISTA在乳腺癌组织中的表达情况、与临床因素的相关性及与预后的关系,从而为临床治疗和预后预测提供指导价值。

## 1 资料与方法

**1.1 患者资料** 本研究选取2005年1月至2012年9月接受手术治疗的I~III期乳腺癌患者140例,详细的临床特征见表1。

### 1.2 方法

**1.2.1 组织芯片** 组织芯片(TMA)购自上海芯超生物科技有限公司,阵列编号:HBreD140Su01。此TMA包括140个点(每个点直径1.5 mm)。

**1.2.2 免疫组织化学(免疫组化)** 采用乳腺癌TMA检查VISTA蛋白的表达情况。60℃烤片后逐级脱蜡水化,微波抗原修复10 min,5%山羊血清封闭1 h,加入VISTA抗体(clone D1L2G, Cell Signaling, Danvers, United States of America)(1:500)4℃孵育过夜,即用型鼠兔兼用二抗室温孵育30 min。DAB

显色,苏木精复染、脱水、封片后显微镜下观察。

**1.2.3 免疫组化评估标准** VISTA免疫组化评估由广东省妇幼保健院病理科2名医生独立评估,以双盲法进行阅片分析。免疫组化评估按照Atezolizumab临床试验(POPLAR和OAK)标准<sup>[12-13]</sup>,VISTA染色包括肿瘤细胞(TC)和免疫细胞(IC)。参考PD-L1免疫组化评估<sup>[14]</sup>,作者评估以下参数:阳性TC占TC的比例大于或等于5%定义为TC阳性;阳性IC占IC的比例大于或等于5%定义为IC阳性;阳性TC和阳性IC占TC的比例定义为综合阳性评分(CPS), $CPS \geq 10$ 定义为阳性;反之定义为TC/IC/CPS阴性。上海中超生物有限公司对雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人类表皮生长因子受体2(HER2)的免疫组化表达情况进行评估。如果至少1%的TC核染色阳性,则ER和PR被归类为阳性;根据抗原在TC中表达的强度,按照从无到有、从少到多的顺序依次标识为(0)、(1+)、(2+)、(3+);免疫组化检测结果为(3+)可直接判定为HER-2阳性,免疫组化检测结果为(0)或(1+)可按规定判读为阴性;如果免疫组化检测结果为(2+),则需要重复检测或进一步行FISH检测。

**1.2.4 乳腺癌VISTA蛋白的mRNA表达** 提取肿瘤基因组计划(TCGA)数据库中乳腺癌患者的VISTA蛋白的mRNA表达谱数据、临床特征和随访信息(<http://cancergenome.nih.gov/>)。共提取1 089例乳腺癌患者数据,删除12例男性乳腺癌,余1 077例患者。TCGA mRNA表达谱数据基于RNA测序值再进行RSEM(RNA-Seq by Expectation-Maximization)运算来估算基因的表达量。基因表达截断值选择整体资料的中位值。

**1.2.5 随访** 采用总生存(OS)作为预后指标。OS时间定义为从治疗开始到发生死亡的时间间隔。140例乳腺癌患者的末次随访时间为2016年8月,失访

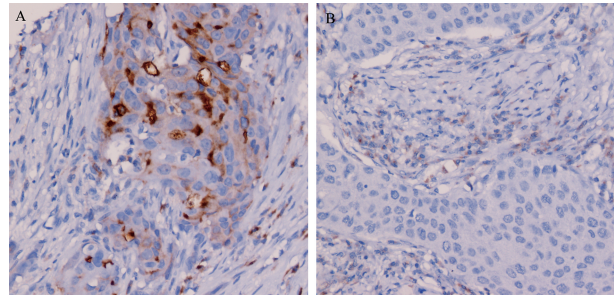
率为 0.7%，中位生存时间为 125.0 个月。在所有 140 例患者中，29 例发生死亡事件，76 例随访超过 10 年，35 例随访未达 10 年(在 35 例中，27 例的随访时间大于 100 个月，仅 8 例随访时间是 40~78 个月)。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。采用  $\chi^2$  检验用于检验 VISTA 蛋白表达和临床变量间的关系。Kaplan-Meier 法计算各种生存率，Log-rank 对生存的差异进行检验，Cox 回归模型进行多因素分析。检验水准  $\alpha=0.05$ (双尾)。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 VISTA 蛋白在乳腺癌中的表达情况** 在 140 个乳腺癌标本中，乳腺癌组织中检测到 VISTA 表达率为 35.0%(49/140)；其中 VISTA 在乳腺癌 TC 中的表达率为 11.4%(16/140)，在肿瘤浸润 IC 中的表达率为 30.0%(42/140)，在 TC 和肿瘤浸润 IC 双阳性表达率为 6.4%(9/140)。VISTA 蛋白在乳腺癌组织中的具体表达见图 1。

**2.2 VISTA 蛋白表达与乳腺癌临床特征的关系** VISTA 蛋白的 CPS 与 ER、PR 阴性及三阴性者存在显著相关性( $P=0.005, 0.01, 0.001$ )。TC VISTA 蛋白的阳性表达与 PR 阴性存在显著相关性( $P=0.016$ )。IC VISTA 蛋白的阳性表达与 HER2 蛋白阳性表达存在显著相关性( $P=0.013$ )。VISTA 蛋白的表达与年龄、TNM 分期、脉管侵犯这些临床特征无显著相关性。见表 1。



注：A. VISTA 在 TC 表达；B. VISTA 在 IC 表达。

图 1 VISTA 蛋白在乳腺癌组织中的表达(20×)

表 1 140 例乳腺癌患者 VISTA 蛋白表达与临床因素的相关性[n(%)]

项目	n	VISTA(CPS)			VISTA(TC)			VISTA(IC)		
		阳性	阴性	P	阳性	阴性	P	阳性	阴性	P
年龄(岁)				0.807			0.925			0.378
≤ 50	51	10(19.6)	41(80.4)		6(11.8)	45(88.2)		13(25.5)	38(74.5)	
>50	89	19(21.3)	70(78.7)		10(11.2)	79(88.8)		29(32.6)	60(67.4)	
T 期				0.106			0.413			0.680
T1	57	8(14.0)	49(86.0)		5(8.8)	52(91.2)		16(28.1)	41(71.9)	
T2~3	83	21(25.3)	62(74.7)		11(13.3)	72(86.7)		26(31.3)	57(68.7)	
N 期				0.521			0.819			0.853
N0	75	14(18.7)	61(81.3)		9(12.0)	66(88.0)		22(29.3)	53(70.7)	
N1~3	65	15(23.1)	50(76.9)		7(10.8)	58(89.2)		20(30.8)	45(69.2)	
TNM 期				0.834			0.674			0.480
I~II	94	19(20.2)	75(79.8)		10(10.6)	84(89.4)		30(31.9)	64(68.1)	
III~IV	46	10(21.7)	36(78.3)		6(13.0)	40(87.0)		12(26.1)	34(73.9)	
血管侵犯				0.266			0.425			1.000
否	126	24(19.0)	102(81.0)		13(10.3)	113(89.7)		38(30.2)	88(69.8)	
是	14	5(35.7)	9(64.3)		3(21.4)	11(78.6)		4(28.6)	10(71.4)	
HER2				1.000			1.000			0.013
阴性	102	21(20.6)	81(79.4)		12(11.8)	90(88.2)		25(24.5)	77(75.5)	
阳性	34	7(20.6)	27(79.4)		4(11.8)	30(88.2)		16(47.1)	18(52.9)	
ER				0.005			0.301			0.175
阴性	43	15(34.9)	28(65.1)		7(16.3)	36(83.7)		16(37.2)	27(62.8)	
阳性	93	13(14.0)	80(86.0)		8(8.6)	85(91.4)		24(25.8)	69(74.2)	
PR				0.010			0.016			0.866

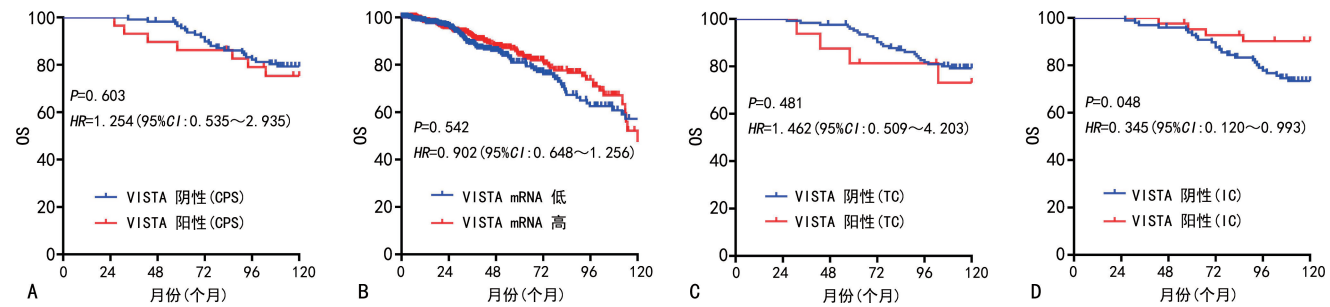
续表 1 140 例乳腺癌患者 VISTA 蛋白表达与临床因素的相关性[n(%)]

项目	n	VISTA(CPS)			VISTA(TC)			VISTA(IC)		
		阳性	阴性	P	阳性	阴性	P	阳性	阴性	P
阴性	65	21(32.3)	44(67.7)		12(18.5)	53(81.5)		19(29.2)	46(70.8)	
阳性	72	7(9.7)	65(90.3)		3(4.2)	69(95.8)		22(30.6)	50(69.4)	
TNBC				0.001			0.099			0.935
是	28	12(42.9)	16(57.1)		6(21.4)	22(78.6)		8(28.6)	20(71.4)	
否	109	15(13.8)	94(86.2)		9(8.3)	100(91.7)		32(29.4)	77(70.6)	

**2.3 VISTA 蛋白的表达情况、mRNA 表达与乳腺癌预后相关性** 计算乳腺癌的 10 年生存结果, VISTA 蛋白的 CPS 阳性(29 例)和阴性(111 例)人群的预后无显著性差异( $P=0.601$ ), 见图 2A。分析 TCGA 数据库中乳腺癌组织中 mRNA 表达和患者 10 年 OS 的差异, 结果显示, VISTA 高表达与低表达患者间的预后也无显著性差异( $P=0.246$ ), 图 2B。分析 VISTA 阳性表达的不同细胞类型对乳腺癌预后的影响, 结果发现, IC VISTA 表达阳性的患者(42 例)和 IC VISTA 表达阴性的患者(98 例)相比, 生存率显著提高, 差异有统计学意义(90.2% vs. 73.4%,  $P=0.038$ ), 见图 2D; 而 TC(表达阳性者和表达阴性者分别为 16

例和 124 例)不具有此现象(73.1% vs. 79.2%,  $P=0.478$ ), 见图 2C。

**2.4 单因素和多因素分析** 单因素分析显示, N 分期、ER 状态和免疫细胞中 VISTA 表达情况是影响 OS 的预后指标( $P<0.05$ )。当与其他预后指标一起进行多因素分析结果显示, N 分期、ER 状态和免疫细胞 VISTA 表达仍是预测乳腺癌 OS 的独立预后因素。见表 2。根据 HR 危险指数, N 分期的  $HR>1$ , 属危险因素, N 分期越高, 乳腺癌的预后越差; ER 表达、VISTA 在 IC 中的表达  $HR<1$ , 属保护性因素, ER 阳性者、免疫细胞 VISTA 阳性表达者的预后好。



注: A. VISTA 的 CPS 与 OS 的生存曲线图; B. VISTA mRNA 的表达与 OS 的生存曲线图; C. VISTA 在 TC 中的表达与 OS 的生存曲线图; D. VISTA 在 IC 中的表达与 OS 的生存曲线图; HR 为?; 95%CI 为 95%置信区间。

图 2 基于 VISTA 表达情况的乳腺癌生存曲线图

表 2 140 例乳腺癌患者 OS 的单因素和多因素分析

变量	单变量		多变量	
	P	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)
年龄(岁)				
≤50 vs. >50	0.101	2.038(0.870~4.774)		
T 分期				
T1 vs. T2~3	0.490	1.310(0.609~2.817)		
N 分期				
N0 vs. N1~3	0.009	2.840(1.293~6.240)	0.014	2.935(1.242~6.940)
血管侵犯				
是 vs. 否	0.176	1.946(0.742~5.100)		
ER				

续表 2 140 例乳腺癌患者 OS 的单因素和多因素分析

变量	单变量		多变量	
	P	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)
阴性 vs. 阳性	0.004	0.343(0.165~0.713)	0.003	0.214(0.076~0.597)
PR				
阴性 vs. 阳性	0.207	0.622(0.297~1.302)		
HER2				
阴性 vs. 阳性	0.716	0.845(0.343~2.086)		
VISTA(IC)				
阴性 vs. 阳性	0.048	0.345(0.120~0.993)	0.008	0.143(0.034~0.608)
VISTA(TC)				
阴性 vs. 阳性	0.481	1.462(0.509~4.203)		
VISTA(CPS)				
阴性 vs. 阳性	0.603	1.254(0.535~2.935)		

2.5 不同乳腺癌群体 VISTA 表达情况与 OS 的关系 进一步对乳腺癌的分子指标进行分层分析,发现 IC VISTA 阳性表达是 HER2 阴性乳腺癌的良好预后指标( $P=0.046$ );也是 ER 阴性乳腺癌的良好预后

指标,但统计学差异位于临界值( $P=0.085$ )。VISTA 在肿瘤微环境、TC 中的阳性表达对于各种分子分型乳腺癌没有预后预测价值( $P>0.05$ )。

表 3 不同乳腺癌群体 VISTA 表达情况与 OS 的关系

项目	n	VISTA(CPS)		VISTA(TC)		VISTA(IC)	
		P	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)
HER2							
阴性	102	0.726	1.195(0.441~3.239)	0.639	1.339(0.396~4.525)	0.046	0.130(0.018~0.968)
阳性	34	0.783	0.739(0.086~6.337)	0.480	2.175(0.252~18.769)	0.487	0.547(0.100~2.996)
ER							
阴性	43	0.750	1.179(0.428~3.247)	0.676	1.307(0.372~4.591)	0.085	0.331(0.094~1.163)
阳性	93	0.502	0.497(0.065~3.825)	0.938	1.084(0.141~8.353)	0.156	0.229(0.030~1.759)
PR							
阴性	65	0.770	1.160(0.429~3.137)	0.957	1.035(0.297~3.603)	0.239	0.473(0.136~1.645)
阳性	72	0.926	0.908(0.117~7.037)	0.179	4.135(0.521~32.805)	0.115	0.193(0.025~1.494)
TNBC							
是	28	0.763	1.201(0.366~3.939)	0.957	1.035(0.297~3.603)	0.148	0.219(0.028~1.717)
否	109	0.338	0.373(0.049~2.811)	0.179	4.135(0.521~32.805)	0.109	0.299(0.068~1.307)

### 3 讨 论

VISTA 是一个新颖的负性免疫检查点分子,目前已经在细胞系、小鼠模型和人类恶性肿瘤中得已初步研究<sup>[8-10]</sup>。基础研究显示,VISTA 高表达于骨髓细胞,亦表达于 TC 和 IC<sup>[15]</sup>;胞外区域与 PD-L1 同源<sup>[16]</sup>;不同于 PD-1 和 CTLA4,其既可作为配体,又可作为受体<sup>[17-18]</sup>;可抑制 T 细胞激活和增殖<sup>[19]</sup>;在小鼠模型中,VISTA 被证明具有不同于 PD-1/PDL1 通路的抑制 T 细胞激活的功能机制<sup>[20]</sup>。

本研究通过组织芯片技术,高效地进行免疫组化染色鉴定,分析乳腺癌 VISTA 蛋白表达情况。组织芯片在结果定量、实验方法标准化等方面具有突出的优势,便于利用大量样本组织同时研究某一个的特定基因和基因所表达的相应产物,对于疾病的分子诊断、预后指标的筛选、治疗靶点定位及治疗效果的预测等方面均有重大的使用价值,该技术具有取材较少、同步环境下可获得最大信息量的特点,可最大限度地减少误差,已成为肿瘤标本临床病理高通量分析

的一个可靠的工具<sup>[21]</sup>。VISTA 蛋白表达以 TC 和肿瘤浸润 IC 为基础进行评价。本研究结果显示, VISTA 在乳腺癌组织中主要表现为胞膜或胞质染色, 在 IC 中的表达情况高于 TC, 分别为 30.0% 和 11.4%。ZONG 等<sup>[9]</sup>发现, VISTA 在乳腺癌 IC 和 TC 的表达分别为 29.1% 和 8.2%, 与本研究结果类似。而 CAO 等<sup>[10]</sup>亦发现 VISTA 在乳腺癌 IC 中的表达高于 TC, 但其在 2 种细胞中的表达率均高于本研究(分别为 56.3% 和 18.5%)。因此, 目前研究提示乳腺癌组织的 VISTA 主要表达于 IC, 但具体表达情况仍需要更多研究验证。

在分析 VISTA 表达与临床因素的相关性时, 本研究发现, VISTA 蛋白的 CPS 伴随 ER 和 PR 阴性表达, 且常发生于乳腺三阴性者; TC VISTA 的阳性表达与 PR 阴性表达相关; IC VISTA 阳性表达与 HER2 阳性表达呈正相关。本研究结果与 ZONG 等<sup>[9]</sup>的研究结果类似, 其发现 IC VISTA 在 ER 阴性、PR 阴性和 HER2 阳性患者中高表达。一般说来, HER2 阳性、ER 和 PR 激素受体缺乏, 常预示乳腺癌预后不良<sup>[22]</sup>。这说明 VISTA 表达可能与肿瘤局部进展存在相关性。这可能因为 VISTA 的阳性表达抑制 T 细胞激活, 从而使 TC 逃避免疫监视、导致 TC 的局部进展。

本研究发现, N 分期、ER 状态和 IC VISTA 阳性表达是乳腺癌 OS 的独立预后因素; IC VISTA 的阳性表达预示乳腺癌患者将产生良好的预后, 而 TC VISTA 阳性表达不具有此现象。CAO 等<sup>[10]</sup>发现, IC 中 VISTA 阳性表达与三阴性乳腺癌的良好生存相关, 而 TC VISTA 表达与预后无相关性。ZONG 等<sup>[9]</sup>则发现, IC VISTA 阳性表达预示乳腺癌的低局部复发率, 而 TC VISTA 表达与局部复发率无相关性。这一现象揭示乳腺癌的 VISTA 表达在 TC 和 IC 中可能具有不同的功能和机制, 有不同的意义。此外, 既往有研究报道, 对于肺癌和肝癌<sup>[17, 23]</sup>, VISTA 在 TC 中的阳性表达预示着更长的生存期; 反之, 在早期头颈恶性肿瘤和皮肤黑色素瘤中<sup>[8, 24]</sup>, VISTA 阳性表达这一因素是不良预后指标。这说明不同类型的恶性肿瘤中, VISTA 的表达具有不同的预后意义。

本研究进一步对乳腺癌群体按照分子指标进行分层分析, 发现 IC VISTA 阳性表达是 HER2 阴性乳腺癌良好 OS 的预后指标; VISTA 的 CPS、TC 中的阳性表达对于各种分子分型乳腺癌的 OS 无预后预测价值。既往有研究报道, VISTA 在 IC 中的阳性表达与 HER2 阳性乳腺癌的低复发生存率相关; VISTA

在肿瘤微环境中的阳性表达与 ER 阴性、PR 阴性、三阴性乳腺癌的低局部复发生存相关<sup>[9]</sup>。VISTA 在不同分子分型乳腺癌群体中的表达情况与预后的相关性值得进一步探索研究。

总之, 乳腺癌组织中 VISTA 在 IC 中的表达率高于 TC; VISTA 阳性表达与 HER2 阳性和 PR 阴性相关; 免疫细胞 VISTA 阳性表达是乳腺癌总生存的良好预后指标, 也是 HER2 阴性乳腺癌的良好预后指标。

### 参考文献

- [1] HARBECK N, GNANT M. Breast cancer[J]. *Lancet*, 2017, 389(10142): 1134-1150.
- [2] ASCIERTO P A, LONG G V, ROBERT C, et al. Survival outcomes in patients with previously untreated BRAF Wild-Type advanced melanoma treated with nivolumab therapy: Three-year follow-up of a randomized phase 3 trial [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(2): 187-194.
- [3] POWLES T, DURAN I, VAN DER HEIJDEN M S, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2018, 391(10122): 748-757.
- [4] NARAYAN P, WAHBY S, GAO J J, et al. FDA approval summary: atezolizumab plus paclitaxel protein-bound for the treatment of patients with advanced or metastatic TNBC whose tumors express PD-L1 [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(10): 2284-2289.
- [5] POSTOW M A, CALLAHAN M K, WOLCHOK J D. Immune checkpoint blockade in cancer therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(17): 1974-1982.
- [6] GAO J, WARD J F, PETTAWAY C A, et al. VISTA is an inhibitory immune checkpoint that is increased after ipilimumab therapy in patients with prostate cancer [J]. *Nat Med*, 2017, 23(5): 551-555.
- [7] KAKAVAND H, JACKETT L A, MENZIES A M, et al. Negative immune checkpoint regulation by VISTA: A mechanism of acquired re-

- sistance to anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma patients[J]. *Mod Pathol*, 2017, 30(12): 1666-1676.
- [8] WU L, DENG W W, HUANG C F, et al. Expression of VISTA correlated with immunosuppression and synergized with CD8 to predict survival in human oral squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2017, 66(5): 627-636.
- [9] ZONG L, MO S, YU S, et al. Expression of the immune checkpoint VISTA in breast cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(8): 1437-1446.
- [10] CAO X, REN X, ZHOU Y, et al. VISTA expression on immune cells correlates with favorable prognosis in patients with Triple-Negative breast cancer [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 583966.
- [11] XIE X, ZHANG J, SHI Z, et al. The expression pattern and clinical significance of the immune checkpoint regulator VISTA in human breast cancer[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 563044.
- [12] FEHRENBACHER L, SPIRA X, BALLINGER M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): A multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2016, 387(10030): 1837-1846.
- [13] RITTMeyer A, BARLESI F, WATERKAMP D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): A phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2017, 389(10066): 255-265.
- [14] HERBST R S, SORIA J C, KOWANETZ M, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients [J]. *Nature*, 2014, 515(7528): 563-567.
- [15] VILLARROEL-ESPINDOLA F, YU X, DATTAR I, et al. Spatially resolved and quantitative analysis of VISTA/PD-1H as a novel immunotherapy target in human non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(7): 1562-1573.
- [16] NI L, DONG C. New B7 family checkpoints in human cancers [J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(7): 1203-1211.
- [17] WANG J, WU G, MANICK B, et al. VSIG-3 as a ligand of VISTA inhibits human T-cell function [J]. *Immunology*, 2019, 156(1): 74-85.
- [18] JOHNSTON R J, SU L J, PINCKNEY J, et al. VISTA is an acidic pH-selective ligand for PSGL-1 [J]. *Nature*, 2019, 574(7779): 565-570.
- [19] WANG L, RUBINSTEIN R, LINES J L, et al. VISTA, a novel mouse Ig superfamily ligand that negatively regulates T cell responses [J]. *J Exp Med*, 2011, 208(3): 577-592.
- [20] LIU J, YUAN Y, CHEN W, et al. Immune-checkpoint proteins VISTA and PD-1 nonredundantly regulate murine T-cell responses [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(21): 6682-6687.
- [21] APARICIO L M, VILLAAMIL V M, GALLEGO G A, et al. Expression of notch1 to -4 and their ligands in renal cell carcinoma: A tissue microarray study [J]. *Cancer Genom Proteom*, 2011, 8(2): 93-101.
- [22] CAREY L A, PEROU C M, LIVASY C A, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study [J]. *JAMA*, 2006, 295(21): 2492-2502.
- [23] ZHANG M, PANG H J, ZHAO W, et al. VISTA expression associated with CD8 confers a favorable immune microenvironment and better overall survival in hepatocellular carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 511.
- [24] KUKLINSKI L F, YAN S, LI Z, et al. VISTA expression on tumor-infiltrating inflammatory cells in primary cutaneous melanoma correlates with poor disease-specific survival [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67(7): 1113-1121.

(收稿日期: 2022-02-20 修回日期: 2022-10-11)