



· 综述 ·

肿瘤浸润淋巴细胞在三阴性乳腺癌和HER2阳性乳腺癌中作用的最新研究进展

吉 芃, 龚 悦, 狄根红

复旦大学附属肿瘤医院乳腺外科, 上海市乳腺肿瘤重点实验室, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 在乳腺癌的所有亚型中, 三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 和人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 阳性型乳腺癌的恶性程度较高, 越来越多的证据提示这两种亚型肿瘤病灶中肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor-infiltrating lymphocytes, TIL) 所占百分比越高, 患者的预后越好。但TIL并非单一类型细胞, 其复杂的内部细胞成分导致在不同亚型乳腺癌患者或接受不同治疗的乳腺癌患者中, 发挥的预后预测作用差异较大。本文就TIL的分类, TIL在TNBC、HER2阳性乳腺癌中的作用和TIL相关免疫治疗策略的最新研究进展作一总结。

[关键词] 肿瘤浸润淋巴细胞; 三阴性乳腺癌; HER2阳性乳腺癌; 免疫治疗

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2018.12.009

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2018)12-0928-07

Latest research progress on tumor-infiltrating lymphocytes in HER2-positive and triple-negative breast cancer JI Peng, GONG Yue, DI Genhong (Department of Breast Surgery, Key Laboratory of Breast Cancer in Shanghai, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: DI Genhong E-mail: dgh_2015@126.com

[Abstract] Triple-negative breast cancer (TNBC) and human epidermal growth factor receptor-2 (HER2)-positive breast cancer are the most aggressive subtypes of breast cancer with higher recurrent rates, distant metastasis rates and poor prognosis. There are increasing evidence suggesting that high level of tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) is associated with a more favorable outcome. However, the complex cellular components within TIL have an enormous influence on the prognostic value of TIL in patients with various subtypes or patients receiving different therapies. In this review, we summarized the classification of TIL, the value of TILs in TNBC and HER2-positive breast cancer and immunotherapies related to TIL.

[Key words] Tumor-infiltrating lymphocytes; Triple-negative breast cancer; HER2-positive breast cancer; Immunotherapy

乳腺癌是一种高度异质性疾病, 无论在发达国家还是发展中国家, 乳腺癌均是女性最常见的恶性肿瘤, 严重威胁着女性的健康^[1-2]。目前, 乳腺癌患者主要根据免疫组织化学检测的雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 和人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 的表达情况进行分类管理, 通常分为三个主要亚型: ER/PR阳性型、HER2阳性

和三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC)^[3]。TNBC是指ER、PR及HER2阴性的乳腺癌。TNBC和HER2阳性乳腺癌分别占所有乳腺癌的10%~17%和10%~20%, 这两类乳腺癌的恶性程度都较高, 容易发生复发、转移, 预后较差, 同时在病理学上都有肿瘤病灶高密度淋巴细胞浸润组织^[4]。

免疫系统在肿瘤治疗中的作用一直备受关注, 各项基础研究和临床试验如免疫检查点抑

制剂、肿瘤疫苗、嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T cells, CAR-T)过继治疗、肿瘤浸润淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TIL)等开展得如火如荼,近期公布的Impassion130(NCT02425891)临床试验结果提示阿特珠单抗(atezolizumab)联合紫杉醇可以有效延长未经治疗的转移性TNBC患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS),正式打开了免疫治疗在乳腺癌领域应用的大门^[5]。除了寻觅针对乳腺癌有效的免疫治疗策略,已有许多研究者在探究乳腺癌中TIL作为预测和预后生物标志物的潜在价值。在本篇综述中,我们将讨论有关肿瘤浸润淋巴细胞研究的最新进展,及其在TNBC和HER2阳性乳腺癌患者中的预测及预后作用。

1 TILs的分类和评估标准

乳腺癌中的TIL主要来源于三级淋巴结构(tertiary lymphoid structures, TLS)^[6],以相互对抗的两股力量为主,一股是以抗肿瘤作用为主的CD4⁺ Th1细胞、CD8⁺细胞毒性T淋巴细胞(CTL)、NK细胞、M1巨噬细胞和树突状细胞,另一股力量则能够促进肿瘤生长如CD4⁺ FOXP3⁺ T细胞(Treg)、CD4⁺ Th2细胞和M2巨噬细胞^[7]。根据肿瘤标本的苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, H-E)染色切片中TIL出现的位置不同,又可以将其分为肿瘤内浸润性淋巴细胞(intratatumoral tumor infiltrating lymphocytes, iTIL)和间质浸润性淋巴细胞(stromal tumor-infiltrating lymphocytes, sTIL),前者是指直接与乳腺癌细胞接触的淋巴细胞,而后者是指出现在肿瘤内间质组织中的淋巴细胞,此外,还有少量的侵犯肿瘤边界的浸润性淋巴细胞(invasive-margin tumor infiltrating lymphocytes, imTIL)^[8]。然而这样的评估方法受阅片病理医生的主观因素影响较大,易导致不同研究者得出的结论差异较大的现象,而不利于TIL研究的应用和推广,且免疫浸润具有高度异质性,所以亟需评估TIL的标准方法^[9]。于是2014年一支国际TIL工作小组(International Working Group, IWG)为了协调统一多项大型临床试验及研究中

对TIL的组织学评估方法,在诸位病理学家、临床肿瘤学家、生物信息学专家及转化医学专家的共同努力下,制定开发出一套详细的利用组织学方法对原发肿瘤标本中的TIL百分比进行评判的视觉标准评估方法,以促进TIL作为生物标志物在基础研究和临床试验中的应用,使其最终能够应用于诊断实践中。这个评估标准主要集中在以下几个部分:①检测肿瘤的哪个部位;②如何对TIL进行评分;③为什么TIL在临床上如此重要^[10]。随着人工智能技术的进步,也有不少研究者尝试利用机器学习对病理图像进行整理归纳和计算分析,希望借助人工智能辅助TIL的标准化和量化^[11]。

2 淋巴细胞为主型乳腺癌

在N9831、GeparQuattro(G4)、GeparQuinto(G5)等多项研究中,研究者多把TIL含量 $\geq 60\%$ 的乳腺癌称作淋巴细胞优势的乳腺癌(lymphocyte-predominant breast cancer, LPBC)^[12-14],在IWG的推荐中也将在H-E染色中观察到的淋巴细胞多于肿瘤细胞的一类乳腺癌定义为LPBC,而且相对于其他激素受体阳性的乳腺癌,LPBC在TNBC中出现的频率较高,但由于LPBC并不具备额外的病理学特征,因此部分病理学家认为它只能作为一项描述性的指标,而不能作为分类指标^[10]。

虽然部分研究者不支持将LPBC列为单独的一类乳腺癌亚型,但一些实验数据还是给出了LPBC与非LPBC患者之间的差异。Carbognin等^[15]在一项回顾性研究中纳入了8项临床试验的数据,该研究发现LPBC患者无论是接受新辅助治疗或辅助治疗,治疗后相对于非LPBC患者更容易发生病理完全缓解(pathologic complete response, pCR),并且在TNBC和HER2阳性的乳腺癌患者中pCR率尤其高,分别为15.7%和33.3%。GeparSixto试验中pCR率在LPBC中为59.9%,在非LPBC中为33.8%^[16]。Ingold等^[13]针对HER2阳性LPBC进行了研究,评估了新辅助临床试验GeparQuattro(G4)和GeparQuinto(G5)中的498个HER2阳性乳腺癌样本中的sTILs,发现与非LPBC类型相比,HER2阳性的LPBC患者pCR率显著增加。另一项在TNBC人群

中的研究回顾了897例TNBC患者的所有H-E切片, 发现有21.9%的TNBC患者的TIL \geq 50%, 经多变量分析证实, 在参与的TNBC受试者中, TIL浸润程度每增加一级(10%)能够强烈地提示更长的生存期, 并且独立于患者年龄、淋巴结状态、肿瘤大小、组织学分级、肿瘤周围血管侵袭和Ki-67指数, 支持了IWG发布的TIL评估指南在临床实践的分析的有效性^[17]。

3 TIL与三阴性乳腺癌

TNBC是一类分化较差的肿瘤, 其基因组极不稳定且又有高度的异质性, 这种异质性提供了更多可以作为“危险信号”的抗原信息, 刺激宿主的免疫系统产生更强烈的抗肿瘤反应^[18-19]。化疗可导致机体对肿瘤产生免疫应答, 其部分原因是化疗药物造成部分肿瘤细胞死亡而引起了机体免疫应答, 此外化疗也能引起适应性免疫应答, 使免疫系统识别和破坏恶性细胞。所以许多研究者一直希望找到一些免疫相关的基因亦或在TIL中找到有价值的部分, 对TNBC的预测和预后作用提供帮助^[9]。

TIL在TNBC中的预后预测作用一直备受关注, TIL中的不同亚群细胞也在TNBC的预后中扮演着不同的角色。2016年的一篇meta分析纳入了25篇相关文献, 共包含22 964例患者, 统计发现TIL与整个乳腺癌人群的无疾病生存期(disease-free survival, DFS)和总生存期(overall survival, OS)并没有相关性, 但在TNBC亚群中, 随着TIL的增加, DFS和OS有所延长^[20]。同时研究者发现TIL中的CD8⁺亚群与DFS的延长呈正相关, 而FOXP3亚群则与DFS呈负相关。在ER受体阴性的患者中, CD8⁺T细胞含量较高也意味着乳腺癌特异性生存情况更好。此外, 在有限的的数据中, 高密度的CD20⁺、CD3⁺或者低密度的PD-1⁺或 γ δ T淋巴细胞也与OS的延长有着密切的联系^[20]。对乳腺癌中分离出的6 311个T细胞进行单细胞测序后, 研究者发现乳腺癌TIL中含有大量的组织驻留记忆T细胞(tissue-resident memory T cells, TRM cells)分化特征的CD8⁺T细胞, 并且在早期TNBC患者中, TRM细胞含量越高意味着患者生存越好^[21]。

中国专家团认为包含蒽环类和紫杉类药物的化疗方案更适合三阴性乳腺癌患者^[22], 但不同患者对化疗的反应不一, 所以除了预后预测作用, 研究者们也期待TIL能帮助预测化疗效果。Castaneda等^[23]、Denkert等^[24]的临床试验对TNBC患者接受新辅助化疗前、后的病理切片中TIL的含量进行对比, 均发现新辅前TIL百分比越高的患者, 其OS更长, 但在HER2阳性和Luminal型的患者中并未得到类似的结论^[23-24]。

Park等^[25]提出IWG推荐的TIL标准化评估可能并不适用于早期TNBC患者。Park等选取了121例T₁₋₂期的早期TNBC接受术后辅助化疗的患者, 62%的患者的TIL大于10%, 其中iTIL和LPBC的患者分别占72%和19%, 但是不同的sTIL复发率和OS中差异均无统计学意义。

之前也有学者为了预测TNBC患者对化疗的疗效, 根据患者基因组和转录组的数据将TNBC分为了6个亚型: 基底细胞样1型、基底细胞样2型、间充质样型、间充质干细胞样型、腔上皮样雄激素受体型和免疫调节亚型^[26]。但是近期发表的一篇文章回顾性分析了癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库中180例TNBC患者的H-E切片及其转录组数据, 大约20%的TNBC病灶区有丰富的免疫细胞标志物和信号, 受免疫调节较多, 作者认为大量的TIL浸润会导致样本被误判为TNBC, 从而误认为这部分患者对辅助或新辅助化疗的反应较好。这也让作者对TNBC较为经典的六分类亚型产生了质疑, 认为免疫调节亚型中的转录物来自TIL, 所以为了避免TIL影响标本的分类, 不该将有高密度TIL的乳腺癌单独分为TNBC中的一个亚类^[27], IWG中也有相似的建议^[10]。

4 TIL与HER2阳性乳腺癌

CLEOPATRA临床试验中纳入了808例有局部复发的、不可切除的或转移性的HER2阳性乳腺癌患者, 给予曲妥珠单抗和多西他赛进行一线治疗(参与者随机加用帕妥珠单抗或安慰剂), 研究者发现sTIL含量每提高10%, 患者的OS就有显著延长, 而且TIL的含量与PFS无关^[28]。该项研究与N9831试验中发现的患者LPBC状态在接

受了化疗联合曲妥珠单抗治疗之后与无复发生存期 (relapse-free survival, RFS) 反而失去关联的结果一致^[14]。两项试验中的结果均表明曲妥珠单抗会使TIL失去原有的在HER2阳性乳腺癌中的预测预后作用, 具体机制尚未明确, 也许与其能刺激人体免疫细胞产生抗体依赖性细胞毒作用有关, 也可能与抑制了TIL的产生和招募有关^[29]。因此有学者提出早期HER2阳性的LPBC女性是否需要使用曲妥珠单抗治疗的疑问, 然而目前还没有足够的证据表明, 在不使用曲妥珠单抗治疗的情况下, 仅靠LPBC自身的TIL产生的抗肿瘤作用能实现更好的RFS^[14]。

此外, TIL在接受新辅助治疗的HER2阳性乳腺癌中作为预测pCR的生物标志物价值逐步显露^[30]。虽然治疗前基线TIL水平与pCR无显著相关性, 但是治疗期间78%的患者TIL水平下降, 且减少的程度与治疗反应呈正相关^[31]。PAMELA研究也发现, 接受新辅助治疗后第15天的TIL含量比治疗前TIL的基线水平更能准确地预测抗HER2治疗的pCR^[32]。

HER2阳性患者的TIL中CD68阳性细胞所占的百分比目前也备受关注。通常CD68高表达于肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM) 表面。Raphael等^[33]检测了52例HER2阳性患者TIL的浸润程度, 发现TILs含量与HER-2阳性肿瘤的组织学分级呈现出明显的相关性, 分级越高, TIL的浸润程度越高。在使用新辅助化疗联合曲妥珠单抗治疗的LPBC患者中, TIL含量越高、CD68阳性细胞所占比例越少的患者, 其pCR率反而越高, 但并不绝对, CD68比例较低也可能与T细胞抵抗有关, 与化疗敏感度无关, 也许在CD68的基础上进一步加用CD163区分CD68⁺细胞中的不同亚群TAM1和TAM2, 会得到更有意义的结果。

CherLOB II期临床试验将121例HER2阳性乳腺癌患者随机分为新辅助化疗联合曲妥珠单抗、拉帕替尼或曲妥珠单抗+拉帕替尼3组, 使用微阵列 (PAM50) 亚型预测模型进行内在亚型分型, 同时纳入了对免疫相关基因的评估, 结果发现联合免疫相关基因而非TIL的PAM50对pCR预测效力

超出了固有PAM50预测模型^[30]。

5 新型免疫治疗策略的出现与应用

TILs在TNBC和HER2阳性乳腺癌中表现出了强大的预测预后作用, 而TIL中的一些细胞成分如PD-1/PD-L1也在抗肿瘤治疗中被寄予厚望。如今热门的癌症免疫治疗的关键靶点包括免疫检查点抑制剂或拮抗剂, 如PD-1/PD-L1抑制剂Opdivo^[34-35]。有研究者发现PD-L1的高表达与较差的生存相关, 且该现象在TNBC患者中最明显, 同时研究者提出可以将残余病灶中的PD-L1表达用作新辅助化疗后非pCR患者的预后标志, 这突出了免疫逃逸在肿瘤细胞化疗耐药中的重要性, 也展示了抗PD-L1治疗在非pCR患者中的应用前景^[36]。Guan等^[37]检测了134例侵袭性乳腺癌和31例乳腺纤维腺瘤TIL中PD-L1的表达, 发现在激素受体阴性的侵袭性乳腺癌中, 肿瘤分级越高, CD19⁺ B淋巴细胞的密度越高, 提示CD19⁺ B淋巴细胞与肿瘤微环境中PD-L1介导的肿瘤免疫逃逸密切相关。Loi等^[38]分析了接受新辅助化疗后TNBC残余灶中的TIL临床和分子特征, 并在乳腺癌小鼠模型中将两种靶向药MEK抑制剂与PD-1/PD-L1抑制剂联合使用, 发现Ras-MAPK通路的激活可增加TNBC中免疫逃逸发生的可能性, 为联合应用MEK和PD-L1抑制剂的临床试验提供了依据。LAG-3⁺ iTIL在ER阴性乳腺癌中较为丰富, 并且是一项独立的有利预后因素, 为潜在的免疫检查点联合阻断治疗策略提供了支持^[39]。除了热门的PD-1/PD-L1、CTLA4等免疫检查点抑制剂, 放大TIL中为抗肿瘤免疫作出贡献的相关成分的作用, 也是近年来免疫治疗研究的热点。Diao等^[40]发现对肿瘤局部注射Toll样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 激动剂SZU101不仅能够产生系统性的抗肿瘤免疫应答, 也能激活肿瘤特异性免疫应答, 使肿瘤微环境中CD4⁺和CD8⁺细胞比例增加、Treg比例减少。一项关于胸腺基质淋巴细胞生成素 (thymic stromal lymphopoietin, TSLP) 的研究提示TSLP在发病早期阻断乳腺癌发展和转移中能够发挥强大作用, 证明了无论是基因还是化学刺激产生的TSLP, 都可以通过激活CD4⁺ Th2细胞, 招募广泛的效

应性免疫细胞以更有效地攻击肿瘤细胞, 而且短期诱导系统性TSLP可避免严重的过敏反应的发生^[41]。

嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)免疫疗法免疫治疗通过CAR改造人体内T细胞, 赋予T细胞靶向肿瘤细胞表面受体的功能, 从而达到清除肿瘤细胞的效果。目前有一些临床试验正在寻找乳腺癌中CAR特异性的合适靶点例如CEA、cMET、HER2和MLSN等, 期望通过最小的或者可耐受的的健康组织的毒性作用来实现肿瘤根除^[41]。然而由于许多实体瘤包括乳腺癌存在一些对过继性细胞转移治疗的强大障碍, 包括对T细胞功能的抑制和T细胞定位的抑制, 使得CAR-T在乳腺癌中的研究进展缓慢。例如Treg能够抑制T细胞活性, 一项对4种T细胞过继治疗临床试验的分析表明, 在对治疗无反应的患者中, 外周血的Treg百分比高于对治疗有反应者。这提示也许TIL中Treg会影响CAR-T治疗的疗效^[42]。

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)在约50%的TNBC中也存在过表达, 并且在疾病进展中扮演着不可或缺的角色, 有研究者将EGFR拮抗剂在NCT00600249临床试验中应用于II~III期的TNBC患者, 发现治疗前后TIL中CD8⁺和FOXP3⁺的细胞成分发生变化, 但使用与不使用EGFR抗体的患者的pCR差异并无统计学意义^[43]。此外, T-bet(+)细胞在免疫治疗中的价值也备受争议, 它既与不良临床病理学特征相关, 又有研究支持它在Th1介导的抗肿瘤活性中有贡献, T-bet(+)的多重作用也许可以给肿瘤免疫治疗提供新的策略^[44]。

6 总结和展望

多项临床试验已经证明TIL在TNBC和HER2阳性乳腺癌的肿瘤病灶中所占百分比越高, 患者的预后越好, 但患者使用曲妥珠单抗治疗后TIL百分比与预后的关联消失。此外, TIL浸润程度较高的LPBC也表现出其特有的一些特征, 但TIL并非单一类型细胞。如何标化不同程度浸润的TIL和TIL内部各种细胞的组成比并在此基础上建立乳腺癌预后预测模型, 指导化疗、内分泌治

疗和靶向治疗的联合使用, 是今后需要进一步研究和分析的方向之一。此外, 也有学者认为TIL中的细胞亚群在不同肿瘤中发挥的作用有差异^[45], 因此复杂的内部细胞成分, 对研究者来说既是挑战也是机遇, 基于TIL中不同细胞在乳腺癌中的免疫调控机制, 寻找适合乳腺癌免疫治疗的新靶点和新策略, 有望改善乳腺癌尤其是恶性程度相对较高的TNBC和HER2阳性乳腺癌亚型的预后。

[参 考 文 献]

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(1): 7-30.
- [2] FAN L, STRASSER-WEIPPL K, LI J J, et al. Breast cancer in China [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7): e279-e289.
- [3] REIS-FILHO J S, TUTT A N. Triple negative tumours: a critical review [J]. *Histopathology*, 2008, 52(1): 108-118.
- [4] CRISCITIELLO C, AZIM H A, SCHOUTEN P C, et al. Understanding the biology of triple-negative breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(Suppl 6): 13-18.
- [5] 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.
- [6] LEE H J, PARK I A, SONG I H, et al. Tertiary lymphoid structures: prognostic significance and relationship with tumour-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer [J]. *J Clin Pathol*, 2016, 69(5): 422-430.
- [7] EMENS L A. Breast cancer immunobiology driving immunotherapy: vaccines and immune checkpoint blockade [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2012, 12(12): 1597-1611.
- [8] SOBOTKA B, PESTALOZZI B, FINK D, et al. Similar lymphocytic infiltration pattern in primary breast cancer and their corresponding distant metastases [J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(6): e1153208.
- [9] MIGALI C, MILANO M, TRAPANI D, et al. Strategies to modulate the immune system in breast cancer: checkpoint inhibitors and beyond [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2016, 8(5): 360-374.
- [10] SALGADO R, DENKERT C, DEMARIA S, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014 [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(2): 259-271.
- [11] KLAUSCHEN F, MULLER K R, BINDER A, et al. Scoring of tumor-infiltrating lymphocytes: from visual estimation to machine learning [J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 52(Pt 2): 151-157.
- [12] DENKERT C, WIENERT S, POTERIE A, et al. Standardized evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: results of the ring studies of the international immuno-oncology

- biomarker working group [J] . *Mod Pathol*, 2016, 29(10): 1155–1164.
- [13] INGOLD H B, UNTCH M, DENKERT C, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes: a predictive and prognostic biomarker in neoadjuvant-treated HER2-positive breast cancer [J] . *Clin Cancer Res*, 2016, 22(23): 5747–5754.
- [14] PEREZ E A, BALLMAN K V, TENNER K S, et al. Association of stromal tumor-infiltrating lymphocytes with recurrence-free survival in the N9831 adjuvant trial in patients with early-stage HER2-positive breast cancer [J] . *JAMA Oncol*, 2016, 2(1): 56–64.
- [15] CARBOGNIN L, PILOTTO S, NORTILLI R, et al. Predictive and prognostic role of tumor-infiltrating lymphocytes for early breast cancer according to disease subtypes: sensitivity analysis of randomized trials in adjuvant and neoadjuvant setting [J] . *Oncologist*, 2016, 21(3): 283–291.
- [16] DENKERT C, VON MINCKWITZ G, BRASE J C, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers [J] . *J Clin Oncol*, 2015, 33(9): 983–991.
- [17] PRUNERI G, VINGIANI A, BAGNARDI V, et al. Clinical validity of tumor-infiltrating lymphocytes analysis in patients with triple-negative breast cancer [J] . *Ann Oncol*, 2016, 27(2): 249–256.
- [18] BIANCHINI G, BALKO J M, MAYER I A, et al. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease [J] . *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(11): 674–690.
- [19] 刘子梅, 沈 赞. 三阴性乳腺癌靶向治疗最新进展 [J] . *中国癌症杂志*, 2017, 27(1): 36–40.
- [20] MAO Y, QU Q, CHEN X, et al. The prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: a systematic review and meta-analysis [J] . *PLoS One*, 2016, 11(4): e0152500.
- [21] SAVAS P, VIRASSAMY B, YE C, et al. Single-cell profiling of breast cancer T cells reveals a tissue-resident memory subset associated with improved prognosis [J] . *Nat Med*, 2018, 24(7): 986–993.
- [22] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017年版) [J] . *中国癌症杂志*, 2017, 27(9): 695–759.
- [23] CASTANEDA C A, MITTENDORF E, CASAVILCA S, et al. Tumor infiltrating lymphocytes in triple negative breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy [J] . *World J Clin Oncol*, 2016, 7(5): 387–394.
- [24] DENKERT C, VON MINCKWITZ G, DARBE S, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3 771 patients treated with neoadjuvant therapy [J] . *Lancet Oncol*, 2018, 19(1): 40–50.
- [25] PARK H S, HEO I, KIM J Y, et al. No effect of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) on prognosis in patients with early triple-negative breast cancer: validation of recommendations by the International TILs Working Group 2014 [J] . *J Surg Oncol*, 2016, 114(1): 17–21.
- [26] LEHMANN B D, BAUER J A, CHEN X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies [J] . *J Clin Invest*, 2011, 121(7): 2750–2767.
- [27] LEHMANN B D, JOVANOVIĆ B, CHEN X, et al. Refinement of triple-negative breast cancer molecular subtypes: implications for neoadjuvant chemotherapy selection [J] . *PLoS One*, 2016, 11(6): e0157368.
- [28] LUEN S J, SALGADO R, FOX S, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes in advanced HER2-positive breast cancer treated with pertuzumab or placebo in addition to trastuzumab and docetaxel: a retrospective analysis of the CLEOPATRA study [J] . *Lancet Oncol*, 2017, 18(1): 52–62.
- [29] KUTE T, STEHLE JR J R, ORNELLES D, et al. Understanding key assay parameters that affect measurements of trastuzumab-mediated ADCC against HER2 positive breast cancer cells [J] . *Oncoimmunology*, 2012, 1(6): 810–821.
- [30] DIECI M V, PRAT A, TAGLIAFICO E, et al. Integrated evaluation of PAM50 subtypes and immune modulation of pCR in HER2-positive breast cancer patients treated with chemotherapy and HER2-targeted agents in the CherLOB trial [J] . *Ann Oncol*, 2016, 27(10): 1867–1873.
- [31] HAMY A S, PIERGA J Y, SABAILLA A, et al. Stromal lymphocyte infiltration after neoadjuvant chemotherapy is associated with aggressive residual disease and lower disease-free survival in HER2-positive breast cancer [J] . *Ann Oncol*, 2017, 28(9): 2233–2240.
- [32] NUCIFORO P, PASCUAL T, CORTES J, et al. A predictive model of pathologic response based on tumor cellularity and tumor-infiltrating lymphocytes (CeTIL) in HER2-positive breast cancer treated with chemo-free dual HER2 blockade [J] . *Ann Oncol*, 2018, 29(1): 170–177.
- [32] RAPHAEL J, GONG I Y, NOFECH-MOZES S, et al. Tumour infiltrating lymphocytes and stromal CD68 in early stage HER2 positive breast cancer [J] . *J Clin Pathol*, 2016, 69(6): 552–555.
- [34] BECKERS R K, SELINGER C I, VILAIN R, et al. Programmed death ligand 1 expression in triple-negative breast cancer is associated with tumour-infiltrating lymphocytes and improved outcome [J] . *Histopathology*, 2016, 69(1): 25–34.
- [35] SAVAS P, SALGADO R, DENKERT C, et al. Clinical relevance of host immunity in breast cancer: from TILs to the clinic [J] . *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(4): 228–241.
- [36] CIMINO-MATHEWS A, THOMPSON E, TAUBE J M, et al. PD-L1 (B7-H1) expression and the immune tumor microenvironment in primary and metastatic breast carcinomas [J] . *Hum Pathol*, 2016, 47(1): 52–63.
- [37] GUAN H, LAN Y, WAN Y, et al. PD-L1 mediated the differentiation of tumor-infiltrating CD19+ B lymphocytes and T cells in invasive breast cancer [J] . *Oncoimmunology*, 2016, 5(2): e1075112.
- [38] LOI S, DUSHYANTHEN S, BEAVIS P A, et al. RAS/MAPK activation is associated with reduced tumor-infiltrating

- lymphocytes in triple-negative breast cancer: therapeutic cooperation between MEK and PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors [J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(6): 1499-1509.
- [39] BURUGU S, GAO D, LEUNG S, et al. LAG-3+ tumor infiltrating lymphocytes in breast cancer: clinical correlates and association with PD-1/PD-L1+ tumors [J]. Ann Oncol, 2017, 28(12): 2977-2984.
- [40] DIAO Y, WANG X, WAN Y, et al. Antitumor activity of a novel small molecule TLR7 agonist via immune response induction and tumor microenvironment modulation [J]. Oncol Rep, 2016, 35(2): 793-800.
- [41] MORELLO A, SADELAIN M, ADUSUMILLI P S. Mesothelin-targeted CARs: driving T cells to solid tumors [J]. Cancer Discovery, 2016, 6(2): 133-146.
- [42] YAO X, AHMADZADEH M, LU Y C, et al. Levels of peripheral CD4+FoxP3+ regulatory T cells are negatively associated with clinical response to adoptive immunotherapy of human cancer [J]. Blood, 2012, 119(24): 5688-5696.
- [43] NABHOLTZ J M, CHALABI N, RADOSEVIC-ROBIN N, et al. Multicentric neoadjuvant pilot phase II study of cetuximab combined with docetaxel in operable triple negative breast cancer [J]. Int J Cancer, 2016, 138(9): 2274-2280.
- [44] MULLIGAN A M, PINNADUWAGE D, TCHATCHOU S, et al. Validation of intratumoral T-bet+ lymphoid cells as predictors of disease-free survival in breast cancer [J]. Cancer Immunol Res, 2016, 4(1): 41-48.
- [45] EGELSTON C A, AVALOS C, TU T Y, et al. Human breast tumor-infiltrating CD8+ T cells retain polyfunctionality despite PD-1 expression [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 4297.
- (收稿日期: 2018-01-05 修回日期: 2018-09-02)

《抗癌》杂志征稿启事

《抗癌》杂志于1988年创刊, 主管单位为上海市科学技术协会, 主办单位为上海市抗癌协会, 杂志刊号: CN31-1664/R ISSN 1008-3065。征稿栏目及内容如下。

一、《抗癌博客》栏目

记录癌症患者自强不息、热爱生活、勇敢面对病痛和生活压力的故事, 能够启发其他患者自信和勇敢的精神, 帮助他们建立积极、知足、感恩和达观的生活态度。可以是你的亲身经历, 也可以是医生治疗患者时的所见所闻, 或是你身边发生的故事。

二、《正谊明道、大医精诚》栏目

真实记录医生对患者的关怀; 或是爱岗敬业、精益求精富有专业精神的事迹, 能让更多医道同仁敬重和学习。可以讲述患者眼里的医生, 也可以记录你的同事。

以上稿件《抗癌》杂志编辑部在发表时有修改的权力, 如果不同意修改请注明, 谢谢! 欢迎各位作者踊跃投稿。

通信地址: 上海市东安路270号6号楼3楼《抗癌》杂志社

邮 编: 200032

电 话: 021-64188274; 021-64175590转83574

E-mail: anti-cancer@163.com

《抗癌》编辑部