

· 专家述评 ·



宋传贵，博士，主任医师、教授、博士研究生导师，福建省肿瘤医院乳腺肿瘤学科带头人，福建省肿瘤医院乳腺肿瘤诊治中心执行主任。曾任美国得克萨斯大学安德森癌症中心高级访问学者。现任中国抗癌协会乳腺癌专业委员会常务委员、中国抗癌协会肿瘤靶向治疗专业委员会常务委员、福建省抗癌协会乳腺癌专业委员会主任委员、中国肿瘤学会乳腺癌专家委员会委员、中华医学会肿瘤分会乳腺学组成员。主持国家自然科学基金、福建省科技创新联合重大项目、福建省自然科学基金及卫健委重点人才等多项研究课题，在国际学术期刊上发表论文多篇；参编《乳腺肿瘤学》、《HER2阳性乳腺癌》及《精准时代的乳腺肿瘤学》等专著，参与多部临床指南的编写工作。担任*Journal of Clinical Oncology*中文版的编委、*Cancer*中国特刊编委。

三级淋巴结构异质性在三阴性乳腺癌新辅助治疗中的预测作用及免疫微环境特征的研究现状与展望

王青¹，俞育帅¹，王晨曦²，姜子荣¹，李佳璐³，唐诗聪²，宋传贵¹

1. 福建省肿瘤医院（福建医科大学肿瘤临床医学院），乳腺外科，福建福州 350014；
2. 云南省肿瘤医院（昆明医科大学第三附属医院），乳腺外科，云南昆明 650118；
3. 昆明医科大学，康复学院，云南昆明，650118

[摘要] 三阴性乳腺癌（triple-negative breast cancer, TNBC）是一种高度侵袭性且预后不良的乳腺癌亚型，三级淋巴结构（tertiary lymphoid structure, TLS）是肿瘤微环境中的免疫活性区域，由树突状细胞、B细胞、T细胞等免疫细胞组成，能够调节肿瘤免疫反应。TLS在TNBC中的异质性特征，如密度、结构成熟度和分子表达模式，影响着肿瘤免疫微环境，进而影响治疗反应和临床表现。研究表明，TLS的密度和成熟度与TNBC患者的病理学完全缓解（pathological complete response, pCR）呈正相关，TLS通过增强肿瘤浸润免疫细胞的数量，改善抗肿瘤免疫反应，增加TNBC对化疗和免疫治疗的敏感性。最新研究发现，成熟的TLS与有效的免疫反应相关，成为预测治疗反应的重要标志物。将TLS与免疫检查点抑制剂联合应用，展现出良好的治疗前景。此外，有研究表明，促进TLS的形成或增强其功能，可以提高抗肿瘤免疫效应，改善TNBC患者的治疗效果。通过靶向TLS，能够减少免疫逃逸，提高免疫治疗的敏感性。然而，TLS在临床应用中仍面临挑战，尤其是其异质性对治疗反应的影响。TLS的评估方法尚未标准化，缺乏统一的标准和诊断体系，限制了其广泛应用。未来的研究应着重解决这些问题，开发标准化评估工具，并进一步探讨TLS在免疫逃逸、免疫耐药机制中的作用。本综述总结和分析TLS在TNBC中的研究进展，旨在为确立TNBC患者个体化免疫治疗策略提供新的思路。

[关键词] 三级淋巴结构；三阴性乳腺癌；新辅助治疗；免疫微环境

中图分类号：R737.9 文献标志码：A

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2025.02.008

基金项目：无。

利益冲突：无。

伦理批件：不需要。

知情同意：不需要。

引用本文：王青, 俞育帅, 王晨曦, 等. 三级淋巴结构异质性在三阴性乳腺癌新辅助治疗中的预测作用及免疫微环境特征的研究现状与展望 [J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(2):213-218.

Funding: no.

Conflicts of interest: no.

Ethical approval: not required.

Informed consent: not required.

Cite this article: WANG Q, YU Y S, WANG C X, et al. Current status and prospects of tertiary lymphoid structure heterogeneity in predicting response to neoadjuvant therapy and characterizing immune microenvironment in triple-negative breast cancer [J]. Chin Oncol, 2025, 35(2):213-218.

Current status and prospects of tertiary lymphoid structure heterogeneity in predicting response to neoadjuvant therapy and characterizing immune microenvironment in triple-negative breast cancer WANG Qing¹, YU Yushuai¹, WANG Chenxi², JIANG Zirong¹, LI Jialu³, TANG Shicong², SONG Chuangui¹ (1. Department of Breast Surgery, Fujian Cancer Hospital & Fujian Medical University Cancer Hospital, Fuzhou 350014, Fujian Province, China; 2. Department of Breast Surgery, Yunnan Cancer Hospital & The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650118, Yunnan Province, China; 3. College of Rehabilitation, Kunming Medical University, Kunming 650118, Yunnan Province, China)

Correspondence to: SONG Chuangui E-mail: songcg1971@outlook.com

[**Abstract**] Triple-negative breast cancer (TNBC) is a highly aggressive and prognostically unfavorable subtype. Tertiary lymphoid structure (TLS) within the tumor microenvironment, comprising dendritic cells, B cells, T cells, and other immune cells, modulate the tumor immune response. The heterogeneity of TLS in TNBC, such as density, structural maturity, and molecular expression patterns, affects the tumor immune microenvironment and, consequently, treatment responses and clinical outcomes. Studies indicate a positive correlation between the density and maturity of TLS and the pathological complete response (pCR) of TNBC patients, with TLS enhancing the quantity of tumor-infiltrating immune cells and improving anti-tumor immune responses, thereby increasing sensitivity to chemotherapy and immunotherapy. Recent research has found that mature TLS are associated with effective immune responses, becoming significant predictors of treatment response. The combination of TLS with immune checkpoint inhibitors has shown promising prospects. Research demonstrates that promoting the formation or enhancing the functionality of TLS can improve anti-tumor immune effects and enhance treatment outcomes for TNBC patients. Targeting TLS may reduce immune evasion and increase the sensitivity to immunotherapy. However, clinical application of TLS still faces challenges, particularly the impact of their heterogeneity on treatment response. Current assessment methods for TLS are not standardized, lacking a uniform standard and diagnostic system, which limits their widespread application. Future research should focus on resolving these issues by developing standardized assessment tools and further exploring the role of TLS in immune escape and resistance mechanisms. This review aimed to summarize and analyze the existing research progress on TLS in TNBC, in order to provide new ideas for the development of personalized immunotherapy strategies.

[**Key words**] Tertiary lymphoid structures; Triple-negative breast cancer; Neoadjuvant therapy; Immune microenvironment

三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 是乳腺癌的一种高度侵袭性亚型, 占所有乳腺癌的15%~20%^[1]。由于TNBC缺乏雌激素受体、孕激素受体和人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 的表达, 传统的内分泌治疗和HER2靶向治疗对其基本无效^[2]。这使得TNBC的治疗选择有限, 患者预后较差, 其复发率和死亡率均显著高于其他乳腺癌亚型, 给临床治疗带来了巨大挑战^[3]。

新辅助治疗 (neoadjuvant therapy, NAT) 是改善TNBC患者预后的重要手段, 通过在手术前施行系统性治疗, 可缩小肿瘤体积, 进而提高手术的切除率^[4]。然而, 尽管NAT在一定程度上提高了病理学完全缓解 (pathological complete response, pCR) 率, 但仍有超过70%的患者无法达到pCR, 且其复发和死亡风险依然较高^[5]。这提示我们需要深入探索影响TNBC患者对NAT反应的因素, 以期提高治疗效果。

近年来, 肿瘤微环境 (tumor micro-environment, TME) 中的免疫细胞浸润, 尤其是B细胞和T细胞的活化, 被认为在肿瘤的发生、

发展和治疗反应中起着关键作用^[6]。三级淋巴结构 (tertiary lymphoid structure, TLS) 是一种由B细胞、T细胞、树突状细胞 (dendritic cell, DC)、滤泡树突状细胞 (follicular dendritic cell, FDC) 和高内皮微静脉 (high endothelial venule, HEV) 等组成的异位淋巴聚集体, 通常在慢性炎症或持续的免疫刺激下形成^[7]。研究^[7-8]表明, TLS在多种实体瘤中与患者的良好预后相关, 包括非小细胞肺癌、黑色素瘤和结直肠癌等。然而, TLS在TNBC中的异质性特征, 以及其对免疫微环境和NAT反应的影响, 尚未得到充分的研究和理解。

鉴于TLS可能在调节肿瘤免疫反应和影响治疗效果方面发挥重要作用, 深入研究TLS在TNBC中的异质性及其与NAT反应的关系, 具有重要的临床意义。本综述总结和分析现有关于TLS在TNBC中的研究进展, 探讨其在预测NAT反应和揭示免疫微环境特征中的潜在价值, 旨在为确立个体化免疫治疗策略提供新的思路。

1 TLS的异质性及在TNBC中的研究进展

1.1 TLS的组成和形成机制

TLS由多种免疫细胞构成^[9]。TLS的形成与

TME中的慢性免疫刺激密切相关，尤其是长期抗原暴露与免疫细胞的聚集。TLS与传统的次级淋巴器官不同，并非在健康组织中预先存在，而是在慢性抗原刺激下才产生，形成机制与淋巴组织诱导细胞（lymphoid tissue inducer cell, LTi）和淋巴毒素信号转导通路相关^[10]。

1.2 TLS在TNBC中的分布和异质性

TLS在TNBC中的分布具有显著的异质性，通常存在于肿瘤内部（肿瘤内TLS）和肿瘤周围（肿瘤周围TLS），并可能影响肿瘤的免疫监视。研究^[11]显示，TLS的数量和密度与患者的预后密切相关，高密度的TLS通常与较好的预后相关。尽管有研究^[12]表明，肿瘤内TLS可能有较好的预后意义，但不同空间位置的TLS在临床意义上的差异仍不明确，需要进一步的研究验证。

1.3 TLS的结构和功能异质性

TLS在结构上存在成熟和不成熟的差异。成熟的TLS通常具有复杂的结构，包括明显的生发中心（germinal center, GC），能够有效地支持B细胞的活化和高亲和力抗体的产生。而不成熟的TLS缺乏这些关键结构，其在免疫应答中的作用可能有限^[10]。这种结构的异质性直接影响TLS的功能：成熟的TLS能够促进抗原特异性T细胞的扩增，产生长效的免疫记忆，从而增强抗肿瘤免疫反应；而不成熟的TLS可能仅在肿瘤的早期免疫反应中发挥作用^[13]。

1.4 影响TLS因素的研究进展

TLS的异质性受多种因素影响，包括患者的个体差异（如年龄、基因背景）、肿瘤的生物特性（如肿瘤大小、分级、分期）以及TME的特征（如细胞因子和代谢产物的水平）。例如，老年患者由于免疫系统的衰老，可能表现出较少的TLS形成或较低的TLS成熟度，影响其对免疫治疗的反应。TME中的代谢特征，如乳酸累积和低氧环境，也可抑制免疫细胞功能，阻碍TLS的有效发育。此外，不同的肿瘤类型中，特定的基质细胞和成纤维细胞可能在TLS的形成中发挥关键作用，进一步说明TLS的形成机制在不同肿瘤中具有异质性^[14]。

2 TNBC中TLS与免疫微环境相互作用的研究进展

2.1 TLS在肿瘤免疫微环境中的作用研究

TLS作为肿瘤免疫微环境中的重要组成部分，已被证明在TNBC的免疫反应中发挥着关键

的作用^[15]。成熟的TLS通过为免疫细胞提供局部的聚集场所，促进了T细胞和B细胞的活化与增殖，从而增强了抗肿瘤免疫反应。研究^[16]表明，肿瘤内部TLS的存在与较高的肿瘤浸润性淋巴细胞（tumor-infiltrating lymphocyte, TIL）密度以及更好的临床预后相关，提示TLS在免疫反应的启动和维持中起到了至关重要的作用。然而，关于TLS在不同肿瘤部位对预后的意义仍存在一定争议，需要更多的临床研究揭示其具体作用。

2.2 TLS与免疫细胞相互作用的研究进展

TLS中的免疫细胞包括T细胞、B细胞和DC，在TNBC的抗肿瘤免疫反应中起着协调作用。B细胞通过形成GC产生高亲和力抗体直接抑制肿瘤生长，而DC则通过抗原提呈促进T细胞的激活。T_H17细胞在TLS的T细胞区内占主导地位，协同其他免疫细胞增强免疫反应^[11]。此外，HEV的存在促进了免疫细胞的持续招募，维持TLS的免疫活性，进而增强抗肿瘤的免疫反应^[17]。

2.3 TLS对免疫检查点分子的影响研究

TLS通过调节免疫检查点分子表达，可能改善TNBC的免疫逃逸机制。研究^[18]发现，TLS的形成与程序性死亡受体1（programmed death-1, PD-1）和程序性死亡配体1（programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1）等免疫检查点分子表达的下降相关，这可能有助于减少免疫抑制信号，提高免疫细胞的效应功能。此外，TLS的B细胞和T细胞密度增加，以及GC的形成，已被证明与免疫检查点阻断剂（immune checkpoint blockade, ICB）治疗的效果密切相关^[19]。上述研究结果表明，TLS可能成为ICB治疗响应的一个生物标志物，未来的研究将进一步探索TLS在免疫治疗中的潜在作用。

3 TNBC中TLS在NAT效果预测中的研究进展

3.1 TLS与NAT疗效的相关性

TLS的高密度与TNBC患者在NAT中获得pCR显著相关。研究^[20]表明，TLS中CD4⁺辅助性T细胞的积累与pCR及较长的无病生存期（disease-free survival, DFS）密切相关。此外，TLS的成熟度，尤其是GC的形成，也是影响NAT效果的重要因素。成熟的TLS通过激活B细胞和T细胞，增强免疫反应，从而提高NAT的效果^[21]。有研究^[22]发现，TLS的空间分布对治疗反应有

显著影响。肿瘤内TLS的预测效能优于肿瘤周围TLS,这可能由于肿瘤内TLS更直接参与免疫调节并促进效应性免疫细胞的抗肿瘤作用。

3.2 临床研究及TLS预测作用的证据

现有研究普遍支持TLS在预测TNBC患者NAT反应中的作用。TLS高密度与pCR以及较好的预后密切相关^[23]。但也有研究^[24-25]指出,TLS的预测价值可能因患者群体差异和评估方法的不同而有所改变。因此,未来应开展大规模的多中心研究,以验证TLS在不同人群中的预测作用^[26]。

3.3 TLS与其他预后指标的比较

与其他预后指标如TIL相比,TLS作为有组织的淋巴结构也许更能反映免疫反应的持续性和有效性。此外,TLS的预测能力与肿瘤突变负荷(tumor mutation burden, TMB)和BRCA1/2基因突变状态密切相关。对于高TMB或BRCA突变的患者,TLS的存在可能进一步增强免疫反应,提高NAT的效果^[27-28]。

4 TNBC中TLS的临床应用研究进展

4.1 TLS在预测疗效和预后中的应用

TLS作为肿瘤免疫微环境的重要组成部分,其检测和评估在临床上具有可行性和实用性。通过免疫组织化学染色、免疫荧光染色等技术,可以在肿瘤组织切片中准确地识别和量化TLS。研究^[29]表明,TLS的密度、成熟度和空间分布与TNBC患者的预后和治疗反应密切相关。TLS丰富的患者通常具有更高的pCR、更长的DFS和总生存期(overall survival, OS)^[30]。因此,TLS可作为预测TNBC患者预后和治疗反应的可靠生物标志物,帮助临床医师制定个体化的治疗策略。对于TLS高丰度的患者,可考虑加强NAT方案或联合免疫治疗,以提高治疗效果。相反,对于TLS低丰度的患者,可能需要探索其他的治疗策略,如采用不同的药物组合或新型治疗方法^[31]。

4.2 TLS的靶向治疗策略进展

促进TLS的形成和功能增强已成为治疗策略的一部分。通过补充趋化因子(如CXCL13、CCL21)或激活相关的信号转导通路,可增强TLS在肿瘤部位的生成并促进免疫反应^[32]。通过外源性补充这些趋化因子或激活相关信号转导通路,可以促进TLS在肿瘤部位的生成,增强局部免疫反应。例如,在动物模型中,局部表达

CXCL13或CCL21可诱导TLS形成,增加免疫细胞浸润,抑制肿瘤生长^[33]。此外,使用淋巴毒素通路的激动剂,如LIGHT(淋巴毒素同源诱导因子),也被证明能够诱导TLS形成,改善抗肿瘤免疫应答的效果^[34]。

除了促进TLS的形成,增强其功能也是潜在的治疗途径。通过调节免疫细胞的活性,改善TLS内的抗原呈递和淋巴细胞活化过程,可以提高抗肿瘤免疫效应。例如,使用免疫佐剂或小分子调节剂,激活DC和B细胞的功能,增强抗原提呈和抗体产生^[35]。

4.3 TLS与免疫治疗的结合

TLS的存在与免疫检查点分子(如PD-1/PD-L1)的高表达相关,这使得TLS丰富的TNBC患者可能对免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)治疗反应更明显^[36]。未来,结合促进TLS形成的策略与ICI,有望提高治疗效果,并克服单一治疗的局限性^[37]。在临床前研究中,TLS生成的促进疗法与ICI联合使用,已显示出显著的抗肿瘤效果,进一步验证了其临床应用的潜力。

4.4 TLS在临床应用中的挑战

尽管TLS在TNBC的临床应用前景广阔,但仍面临若干挑战。TLS在不同肿瘤和患者群体中的异质性可能影响其作为生物标志物和治疗靶点的可靠性。此外,增强TLS的形成和功能可能导致免疫系统过度激活,引发不良反应。因此,未来需要开发安全有效的调控手段,同时建立TLS的评估标准,确保其在临床中的广泛应用。

5 总结与展望

TLS作为TNBC的一个重要的免疫微环境组成部分,其在预测疗效和患者预后中的应用已获得越来越多的关注。TLS的密度、成熟度和空间分布与患者的治疗反应、预后及生存率密切相关,为临床医师提供了个体化治疗策略的有效工具。尤其是在NAT中,TLS的高密度与较高的pCR率相关,这使其成为判断治疗反应的有力生物标志物。

此外,针对TLS的靶向治疗策略,尤其是与免疫治疗的结合,展现出了良好的前景。通过促进TLS的形成和功能增强,有望加强肿瘤免疫反应,提高TNBC患者的治疗效果和生活质量。ICI与TLS形成的联合应用可能是未来治疗TNBC的一种创新策略。然而,TLS在临床应用中的挑战

仍不容忽视。异质性、检测方法标准化、TLS与免疫治疗的协同效应等问题亟待解决。现有研究表明, TLS在不同患者和肿瘤类型中的表现存在显著差异, 且不同的检测和评估标准尚未统一。因此, 未来研究应集中在深入探讨TLS的作用机制、规范TLS检测方法及标准化评估体系的建立。同时, 还需关注如何平衡增强TLS功能与控制免疫不良反应的风险, 以确保安全性和疗效的最大化。

总之, TLS在TNBC的治疗中具有巨大的潜力, 但其临床应用仍需进一步地探索和验证。未来的研究不仅需要验证TLS作为生物标志物和治疗靶点的有效性, 还应关注如何通过靶向治疗提高其在临床治疗中的价值, 最终为TNBC患者带来更多的生存希望和改善生活质量的机会。

第一作者:

王青 (ORCID: 0000-0001-9243-337X), 博士研究生。

通信作者:

宋传贵 (ORCID: 0009-0008-0749-568X), 博士, 主任医师, 福建省肿瘤医院乳腺肿瘤诊治中心执行主任, E-mail: songcg1971@outlook.com。

作者贡献声明:

王青: 负责文章撰写和修改; 俞育帅、王晨曦、姜子荣和李佳璐: 参与论文修改; 唐诗聪、宋传贵: 负责指导文章选题、文章审阅和修改。

[参考文献]

- [1] LEON-FERRE R A, GOETZ M P. Advances in systemic therapies for triple-negative breast cancer [J]. *BMJ*, 2023, 381: e071674.
- [2] LI Y, ZHANG H J, MERKHER Y, et al. Recent advances in therapeutic strategies for triple-negative breast cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 121.
- [3] BIANCHINI G, DE ANGELIS C, LICATA L, et al. Treatment landscape of triple-negative breast cancer: expanded options, evolving needs [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19: 91-113.
- [4] KERR A J, DODWELL D, MCGALE P, et al. Adjuvant and neoadjuvant breast cancer treatments: a systematic review of their effects on mortality [J]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 105: 102375.
- [5] BONADIO R C, TARANTINO P, TESTA L, et al. Management of patients with early-stage triple-negative breast cancer following pembrolizumab-based neoadjuvant therapy: what are the evidences? [J]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 110: 102459.
- [6] XIAO Y, YU D H. Tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 221: 107753.
- [7] SCHUMACHER T N, THOMMEN D S. Tertiary lymphoid structures in cancer [J]. *Science*, 2022, 375(6576): eabf9419.

- [8] ZHANG Q, WU S. Tertiary lymphoid structures are critical for cancer prognosis and therapeutic response [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1063711.
- [9] TEILLAUD J L, HOUEL A, PANOUILLOT M, et al. Tertiary lymphoid structures in anticancer immunity [J]. *Nat Rev Cancer*, 2024, 24(9): 629-646.
- [10] ZHANG Y F, LIU G J, ZENG Q W, et al. CCL19-producing fibroblasts promote tertiary lymphoid structure formation enhancing anti-tumor IgG response in colorectal cancer liver metastasis [J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(8): 1370-1385.e9.
- [11] HELMINK B A, REDDY S M, GAO J J, et al. B cells and tertiary lymphoid structures promote immunotherapy response [J]. *Nature*, 2020, 577(7791): 549-555.
- [12] CABRITA R, LAUSS M, SANNA A, et al. Tertiary lymphoid structures improve immunotherapy and survival in melanoma [J]. *Nature*, 2020, 577(7791): 561-565.
- [13] HARRIS R J, CHEUNG A, NG J C F, et al. Tumor-infiltrating B lymphocyte profiling identifies IgG-biased, clonally expanded prognostic phenotypes in triple-negative breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(16): 4290-4304.
- [14] CHEN Y L, WU Y H, YAN G R, et al. Tertiary lymphoid structures in cancer: maturation and induction [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1369626.
- [15] TIETSCHER S, WAGNER J, ANZENEDER T, et al. A comprehensive single-cell map of T cell exhaustion-associated immune environments in human breast cancer [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 98.
- [16] CHEN X, WU P, LIU Z Q, et al. Tertiary lymphoid structures and their therapeutic implications in cancer [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2024, 47(5): 1579-1592.
- [17] YANG F Y, YANG J H, WU M J, et al. Tertiary lymphoid structures: new immunotherapy biomarker [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1394505.
- [18] CHAURIO R A, ANADON C M, COSTICH T L, et al. TGF- β -mediated silencing of genomic organizer SATB1 promotes Tfh cell differentiation and formation of intra-tumoral tertiary lymphoid structures [J]. *Immunity*, 2022, 55(1): 115-128.e9.
- [19] YIONG C S, LIN T P, LIM V Y, et al. Biomarkers for immune checkpoint inhibition in sarcomas—are we close to clinical implementation? [J]. *Biomark Res*, 2023, 11(1): 75.
- [20] WEN Z F, LIU H, QIAO D D, et al. Nanovaccines fostering tertiary lymphoid structure to attack mimicry nasopharyngeal carcinoma [J]. *ACS Nano*, 2023, 17(8): 7194-7206.
- [21] HE M, HE Q H, CAI X Y, et al. Intratumoral tertiary lymphoid structure (TLS) maturation is influenced by draining lymph nodes of lung cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(4): e005539.
- [22] AN Y, SUN J X, XU M Y, et al. Tertiary lymphoid structure patterns aid in identification of tumor microenvironment infiltration and selection of therapeutic agents in bladder cancer [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1049884.
- [23] PARK E G, PYO S J, CUI Y X, et al. Tumor immune microenvironment lncRNAs [J]. *Brief Bioinform*, 2022, 23(1): bbab504.
- [24] LEI J X, WANG R X, HU C L, et al. Deciphering tertiary lymphoid structure heterogeneity reveals prognostic signature and therapeutic potentials for colorectal cancer: a multicenter

- retrospective cohort study [J]. *Int J Surg*, 2024, 110(9): 5627–5640.
- [25] WENG Y M, YUAN J P, CUI X, et al. The impact of tertiary lymphoid structures on tumor prognosis and the immune microenvironment in non-small cell lung cancer [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 16246.
- [26] WANG Q Y, ZHONG W T, SHEN X F, et al. Tertiary lymphoid structures predict survival and response to neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer [J]. *NPJ Precis Oncol*, 2024, 8(1): 61.
- [27] TRÜB M, ZIPPELIUS A. Tertiary lymphoid structures as a predictive biomarker of response to cancer immunotherapies [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 674565.
- [28] Tertiary lymphoid structures validated as biomarker [J]. *Cancer Discov*, 2024, 14(1): OF2.
- [29] HOU X P, LI X Y, HAN Y W, et al. Triple-negative breast cancer survival prediction using artificial intelligence through integrated analysis of tertiary lymphoid structures and tumor budding [J]. *Cancer*, 2024, 130(S8): 1499–1512.
- [30] TONINELLI M, ROSSETTI G, PAGANI M. Charting the tumor microenvironment with spatial profiling technologies [J]. *Trends Cancer*, 2023, 9(12): 1085–1096.
- [31] KINKER G S, VITIELLO G A F, DINIZ A B, et al. Mature tertiary lymphoid structures are key niches of tumour-specific immune responses in pancreatic ductal adenocarcinomas [J]. *Gut*, 2023, 72(10): 1927–1941.
- [32] LIU Y, XIONG L, CHEN Y, et al. Complete pathological remission and tertiary lymphoid structures are associated with the efficacy of resectable NSCLC receiving neoadjuvant chemoimmunotherapy: a double-center retrospective study [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2023, 19(3): 2285902.
- [33] WANG Y, WANG M, WU H X, et al. Advancing to the era of cancer immunotherapy [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(9): 803–829.
- [34] WANG Q Y, SHEN X F, AN R, et al. Peritumoral tertiary lymphoid structure and tumor stroma percentage predict the prognosis of patients with non-metastatic colorectal cancer [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 962056.
- [35] DU T T, GAO J, LI P L, et al. Pyroptosis, metabolism, and tumor immune microenvironment [J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(8): e492.
- [36] VANHERSECKE L, BRUNET M, GUÉGAN J P, et al. Mature tertiary lymphoid structures predict immune checkpoint inhibitor efficacy in solid tumors independently of PD-L1 expression [J]. *Nat Cancer*, 2021, 2(8): 794–802.
- [37] MAIBACH F, SADOZAI H, MORTEZA SEYED JAFARI S, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and their prognostic value in cutaneous melanoma [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 2105.

(收稿日期: 2024-11-13 修回日期: 2025-01-22)

(责任编辑: 王琳辉)

编者·作者·读者

观察性流行病学研究的报告指南——STROBE声明

观察性研究在调查疾病病因、医疗干预的效果和危害方面具有重要作用, 主要设计类型包括队列研究、病例对照研究和横断面研究。如果观察性流行病学研究的报告不完整、不充分, 就会妨碍对研究结果的严格评价与合理解释。因此, 观察性流行病学研究必须完整、详细地报告与研究结果、偏倚、适用性等密切相关的重要内容, 使读者能够对研究的内部和外部真实性进行评价。

为更好地推动观察性流行病学研究的报告, 观察性流行病学研究的报告指南 (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology, STROBE) 声明应运而生。STROBE 声明由一份清单组成, 该清单包含了在三种主要观察性流行病学研究类型 (即队列研究、病例对照研究和横断面研究) 中应报告的项目。

《中国癌症杂志》编辑部自2023年10月起执行STROBE声明, 投稿作者需严格按照STROBE声明的要求进行主要观察性流行病学研究类型 (即队列研究、病例对照研究和横断面研究) 论文的撰写。

STROBE 声明清单详见网址:

http://www.china-oncology.com/attached/file/20231008/20231008164253_648.pdf

《中国癌症杂志》编辑部