

文章编号 1006-8147(2018)01-0091-03

综述

TILs 预测不同分子分型乳腺癌新辅助化疗疗效的研究进展

王希梅 综述, 肖春花 审核

(天津医科大学肿瘤医院乳腺一科, 国家肿瘤临床医学研究中心, 乳腺癌防治教育部重点实验室, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060)

摘要 乳腺癌的新辅助化疗, 在其多种治疗方法中有着独特的优势—可使肿瘤降期, 提高保乳率。然而目前缺乏合适的分子标志物来准确评估个体新辅助化疗的疗效。众所周知, 病理完全缓解(pCR)是目前评价新辅助化疗疗效的有效指标, 只有在新辅助化疗中获得 pCR, 总生存期才会延长。多项临床研究结果表明, 肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)与乳腺癌新辅助化疗后 pCR 有关, 即与新辅助化疗的疗效具有相关性, 且在不同亚型中作用不同。该文主要就 TILs 预测不同亚型乳腺癌新辅助化疗疗效研究进展进行综述。

关键词 肿瘤浸润淋巴细胞; 乳腺癌; 新辅助化疗; 疗效; 预测

中图分类号 R737.9

文献标志码 A

肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocytes, TILs) 是指存在于肿瘤巢内及间质中的以淋巴细胞为主的异质性淋巴细胞群体。TILs 分为上皮内和间质 TILs, 上皮内 TILs 的绝对数量较少、存在的区域范围小、分布的异质性明显, 且不易通过 HE 染色观察。而间质 TILs 相对数量较多, 易于观察评价, 且癌巢密度、形态等变化对间质 TILs 影响较小。因此国际 TILs 评价工作组目前推荐以间质 TILs 作为将来研究和应用的主要对象。Aaltomaa 等^[1]在 1992 年就曾报告乳腺癌原发灶中淋巴细胞的浸润提示较好的预后。对于肿瘤间质 TILs 与乳腺癌辅助化疗的疗效关系, 已有多项临床试验对此进行了分析。在淋巴结阳性乳腺癌三期患者 TILs 预后预测价值的随机临床试验研究(BIG2-98 试验)中, 受试者接受多柔比星联合多西他赛序贯氟尿嘧啶(AC-CMF)方案及单独多柔比星序贯氟尿嘧啶(A-CMF)方案进行辅助化疗, 结果显示, 在 297 例三阴性乳腺癌中, 间质 TILs 浸润每增加 10%, 患者复发风险降低 15%($P=0.025$), 死亡风险降低 17%($P=0.027$)。研究认为 TILs 可作为三阴性乳腺癌的预后因子, 而对 luminal 型则未得出此结论。随后, 在 2 个 III 期乳腺癌辅助治疗前瞻性随机临床试验中(ECOG2197 和 1199), 收集了 481 例三阴性乳腺癌, 中位生存 10.6 年, 结果提示间质 TILs 越多, 接受辅助化疗效果越好, 无病生存期及无远处复发间 (distant recurrence-free interval) 越长, TILs 每增加 10%, 患者复发风险降低 14%($P=0.02$), 远处转移风险降低 18%($P=0.04$), 死亡风险降低 19%($P=0.01$)。FINHER 试验对 HER2 阳性早期乳腺癌患者 TILs 对曲妥珠单抗敏感性的预测作用展开研究, 纳入 209 例患者接受曲妥珠单抗治疗, 发现随着间质 TILs 增加, 肿瘤远处转移风险下降。Perez 等开展的 N9831 试验表明, 基因水平定义的“免疫丰富”肿瘤, 也就是通常所说的 TILs 浸润高的肿瘤, 在接受曲妥珠单抗治疗后效果较好。TILs 作为可以量化测量的指标, 可较好地应用

于 pCR 指标的研究。近年来, 随着肿瘤免疫学的发展, 为了实现乳腺癌精准化个体新辅助治疗, TILs 再次成为肿瘤研究者的焦点。多项临床研究结果表明, TILs 与新辅助化疗的疗效以及预后具有相关性, 且在不同亚型中作用不同。在侵袭性更强的乳腺癌亚型中(TNBC 或 Her-2(+))乳腺癌), TILs 对新辅助化疗的疗效预测作用更明显。

1 TILs 对不同分子分型乳腺癌新辅助化疗疗效的预测

1.1 TILs 与 TNBC TNBC 是 ER、PR、Her-2 均为阴性的乳腺癌。因缺乏有效的治疗靶标, 预后较差^[2]。近年来, 有多项临床研究来探讨 TILs 与 TNBC 新辅助化疗疗效的关系。2016 年 12 月美国圣安东尼奥乳腺癌大会上 Denkert 等发表了对来自 6 个新辅助临床 GBG 试验中 3 771 例乳腺癌患者荟萃分析结果: 对乳腺癌所有亚型来说(TNBC; Her-2(+); Luminal), TILs 都是 pCR 强有力的预测标志, 即高 TILs 时 pCR 率亦高, 且这种高 pCR 率在 TNBC 可以转变成生存获益, 即患者 DFS 延长。Makiko 等^[3]分析了 180 名新辅助化疗的乳腺癌患者, 在 TNBC 和 Her-2 (+) 患者当中, TILs 明显高于 HR+/HER2-患者, 并且 pCR 率在 TNBC(32%)和 Her-2(+)(21%)患者中要高于 HR+/HER2-(7%)的患者($P=0.006$)。Carlos 等^[4]也通过对 98 名行新辅助化疗的三阴性乳腺癌患者的分析, 得出了结论: 高 TILs 预示着高 pCR($P=0.025$) 和良好的预后($P=0.033$)。由此我们可以推测, 在 TNBC 中的高 TILs 预测着新辅助化疗的有效, 并且预示着生存获益。

1.2 TILs 与 Her-2(+))乳腺癌 现已证实, Her-2 过表达可潜在激活 EGFR 的信号通路, 同时可促进 EGFR 介导的转化和肿瘤的发生, 所以 Her-2 过表达常与更具侵袭性和预后更差联系到一起^[5]。Barbara 等^[6]分析了 498 名来自 GeparQuattro (G4) 和 GeparQuinto (G5) 的 Her-2(+))新辅助化疗乳腺癌患者的病理标本, 得出结论: 淋巴细胞占主导的 Her-2(+))乳腺癌患者(LPBC; $\geq 60\%$ TILs)和非 LPBC Her-2(+))乳腺癌相比, LPBC 在新辅助化疗后 pCR 率更高, 且无论是单因素($P=0.014$)还是多因素分析($P=0.009$), TILs 均是 Her-2(+))

作者简介 王希梅(1992-), 女, 硕士在读, 研究方向: 乳腺癌综合治疗; 通信作者: 肖春花, E-mail: xxcchh2002@163.com。

乳腺癌患者新辅助化疗疗效的独立预测标志。Hamy 等^[7]通过对 448 名 Her-2(+)乳腺癌患者的研究得出结论:细胞基质内的某个免疫模块的高表达与新辅助化疗后高 pCR 有关 ($OR=3.71[1.28-11.91]$, $P=0.019$),并且在 HER2-(+)/ER-(-)乳腺癌中有着较好的预后 ($HR=0.58[0.36-0.94]$, $P=0.026$)。重点是这种细胞基质内的免疫模块的表达情况与 TILs 相关,即高 TILs 与高 pCR 率相关。Liu 等^[8]分析了 116 名 Her-2(+)接受以曲妥珠单抗为基础的新辅助化疗的乳腺癌患者,对于生存分析,多因素分析结果显示:肿瘤浸润淋巴细胞富集的乳腺癌(LPBC)是无事件生存率(EFS)的独立预测因素 ($P=0.012$)。Denkert 等也通过临床研究得出了在 Her-2(+)新辅助化疗乳腺癌中 TILs 能提高 pCR 的结论,且与预后(EFS; DFS; OS)密切相关。显而易见,Her-2(+)乳腺癌中的高 TILs 也是其新辅助化疗有效的指标。

1.3 TILs 与 Luminal 型乳腺癌 众所周知,无论是 Luminal A 型还是 Luminal B 型乳腺癌,相对于 TNBC 和 Her-2(+)乳腺癌来讲,预后均较好。Liu 等^[8]通过对 116 名行新辅助化疗的乳腺癌患者的分析,得出:肿瘤浸润淋巴细胞高的乳腺癌(LRBC),无论激素受体是阳性 ($P=0.016$) 还是阴性 ($P=0.006$),均与高 pCR 有关。但也有人得出了相反的结果,一项包含 3 251 名乳腺癌患者的 Meta 分析结果显示:高 TILs 在三阴性乳腺癌和 Her-2(+)乳腺癌中预示着高 pCR 率,但是在受体阳性乳腺癌中二者并没有这种关系^[9]。Denker 等也研究了 TILs 与 Luminal 型乳腺癌新辅助化疗疗效的关系,即 TILs 与 pCR 成正相关。但其预后,则和 TILs 与 TNBC、Her-2(+)乳腺癌不同。此研究显示,对于 Luminal 型乳腺癌,低 TILs 患者虽然 pCR 率不高,但却有着更好的预后(OS 延长)。对于 Luminal 型乳腺癌来说,高 TILs 显示出更高的侵袭性,或许和 TILs 与内分泌治疗耐药有关。Dunbier 等^[10]就曾发表文章称,通过实验研究,发现肿瘤浸润淋巴细胞与内分泌治疗的耐药具有相关性。但目前与此相关的研究为数不多,这种假设仍需进一步的大样本研究来证实。

2 不同类型 TILs 对乳腺癌新辅助化疗疗效的预测作用

TILs 尚可细分为 CD8⁺TILs、CD4⁺TILs、FoxP3⁺调节性 T 细胞(Tregs)等亚型,在抗肿瘤免疫中作用不同,对乳腺癌新辅助化疗疗效的预测功能亦不同。

2.1 CD8⁺TILs CD8⁺T 细胞被称为细胞毒性 T 细胞,是免疫系统中主要的抗肿瘤细胞。有相关研究显示,CD8⁺TILs 与肠癌、肺癌、食管癌、卵巢癌、头颈鳞癌等多种恶性肿瘤预后较好相关^[11]。也有研究显示,CD8⁺TILs 是乳腺癌的一个独立预后因素,与乳腺癌的生存期延长有关^[12]。Seo 等^[13]发表了对于乳腺癌的新辅助化疗疗效的研究结果,结果显示新辅助化疗前粗针穿刺标本中的 CD8⁺TILs 与 pCR 率呈正相关,说明 CD8⁺TILs 可以作为乳腺癌新辅助化疗疗效的指标。但其预测作用是否仅局限于某种特定的新辅助化疗方案,目前相关研究不多。Issa-Nummer 等^[14]分析了 PREDICT 新辅助化疗临床试验的 313 名 Her-2(-)的患者,发现 LPBC 患者的 pCR 率高达 36.6%,而非 LPBC 患者的 pCR 率是 14.3%,说明 TILs 可预测以蒽环类或紫杉醇为基础的新辅助化疗的疗效。但这种预测作用 CD8⁺TILs 占多大比例,还需相关实验研究证实。

2.2 CD4⁺TILs 研究结果显示,CD4⁺T 淋巴细胞分为 Th1 和 Th2 两个亚型,Th1 活化诱导 IL-2 和干扰素 γ 分泌增多与预后良好有关,而 Th2 活化诱导 IL-13 和转化生长因子 β 分泌增多与预后不良有关^[15]。Gu-Trantien 等^[16]通过试验得出结论:在乳腺癌中,Th1 细胞的浸润提示较好的预后。Teschendorff 等^[15]则通过研究发现,Th2 细胞的浸润与肿瘤的远处转移有关。随着相关研究的丰富,CD4⁺TILs 在乳腺癌新辅助化疗疗效及预后中的预测作用会逐渐明了,可以更好地指导临床医生的工作。

2.3 Tregs Tregs 主要特征是表达 Foxp3,通过产生免疫抑制作用的细胞因子 IL-10 及 TGF- β 以及消耗 IL-2,以抑制多种免疫细胞的成熟和作用,在维持自身免疫耐受中发挥重要作用,也在肿瘤免疫逃逸中起到关键作用。此外,Tregs 还可以表达负向共刺激因子如 CTLA-4、PD-1 等免疫检查点,从而通过与配体结合抑制 T 细胞活性。有研究显示,高 Foxp3⁺Tregs 与乳腺癌预后差有关^[17]。关于 Foxp3⁺Tregs 在乳腺癌新辅助化疗疗效的研究中,有学者发现新辅助化疗前粗针穿刺标本中的高 Foxp3⁺Tregs 与低 pCR 有关^[18]。Asano 等^[19]通过分析 177 例乳腺癌新辅助化疗的患者,得出 CFR(CD8/Foxp3⁺ ratio)高的患者 pCR 明显高于 CFR 低的患者。Chung 等^[20]也通过对 377 名乳腺癌患者的分析得出了结论:高 CFR 在激素受体阳性组是独立的预后好的因素,特别是在 Luminal A 型乳腺癌中。但也有学者得出了相反的结论^[13,21]。说明 Tregs 可以作为乳腺癌新辅助化疗疗效的指标,但到底是正向还是负向指标,目前并未明确。

3 结论与展望

乳腺癌的新辅助化疗已广泛应用于临床工作中,TILs 作为一个可以量化的指标,将来或许可以预测新辅助化疗的疗效及预后,为临床医生提供新的思路。从目前的文献资料来看,高 TILs 浸润或许更能从激发抗肿瘤免疫机制的治疗方式中获益。TILs 是肿瘤微环境中多种免疫细胞的统称,不同类别的 TILs 在乳腺癌中具有不同的预后价值。传统观念中认为的 FoxP3⁺Tregs 提示较差预后而 CD8⁺T 细胞提示较好预后的结论也并非得到了各界的认可。尤其应该注意的是,目前对 TILs 的研究还停留在定量分析,而对其功能的分析仍然需要进一步探索。但是,由于肿瘤浸润淋巴细胞的不同亚型在乳腺癌新辅助化疗疗效中的预测功能不同,若是能筛选出与特定疗效相关的亚型,那么便可以研制相关的靶向治疗药物,更加精准的治疗乳腺癌,从而使更多的乳腺癌患者获益。

参考文献:

- [1] Aaltomaa S, Lipponen P, Eskelinen M, et al. Lymphocyte infiltrates as a prognostic variable in female breast cancer[J]. Eur J Cancer, 1992, 28A(4/5):859
- [2] Dent R, Trudeau M, Pritchard K I, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(15 Pt 1):4429
- [3] Ono M, Tsuda H, Shimizu C, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes are correlated with response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 132(3):793

- [4] 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
- [5] Ross J S, Slodkowska E A, Symmans W F, et al. The HER-2 receptor and breast cancer:ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine[J]. Oncologist, 2009,14(4):320
- [6] Ingold Heppner 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
- [7] Hamy A S, Bonsang-Kitzis H, Lae M, et al. A stromal immune module correlated with the response to neoadjuvant chemotherapy, prognosis and lymphocyte infiltration in HER2-Positive breast carcinoma is inversely correlated with hormonal pathways[J]. PLoS One, 2016,11(12):e0167397
- [8] Liu S, Duan X, Xu L, et al. Optimal threshold for stromal tumor-infiltrating lymphocytes: its predictive and prognostic value in HER2-positive breast cancer treated with trastuzumab-based neoadjuvant chemotherapy[J]. Breast Cancer Res Treat, 2015,154(2):239
- [9] Mao Y, Qu Q, Zhang Y, et al. The value of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) for predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2014, 9(12):e115103
- [10] Dunbier A K, Ghazoui Z, Anderson H, et al. Molecular profiling of aromatase inhibitor-treated postmenopausal breast tumors identifies immune-related correlates of resistance[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(10):2775
- [11] Chen Z, Chen X, Zhou E, et al. Intratumoral CD8⁺ cytotoxic lymphocyte is a favorable prognostic marker in node-negative breast cancer [J]. PLoS One, 2014,9(4):e95475
- [12] Mahmoud S M, Paish E C, Powe D G, et al. Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2011,29(15):1949
- [13] Seo A N, Lee H J, Kim E J, et al. Tumour-infiltrating CD8⁺ lymphocytes as an Independent predictive factor for pathological complete response to primary systemic therapy in breast cancer [J]. Br J Cancer, 2013, 109(10):2705
- [14] Nummer I Y, Esfahani D S, Loibl S, et al. Prospective validation of immunological infiltrate for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in HER2-Negative breast cancer - a substudy of the neoadjuvant Gepar Quinto trial[J]. PLoS One, 2013,8(12):e79775
- [15] Teschendorff A E, Gomez S, Arenas A, et al. Improved prognostic classification of breast cancer defined by antagonistic activation patterns of immune response pathway modules[J]. BMC Cancer, 2010, 10:604
- [16] Gu-Trantien C, Loi S, Garaud S, et al. CD4⁺ follicular helper T cell infiltration predicts breast cancer survival[J]. J Clin Invest, 2013, 123(7):2873
- [17] Shou J, Zhang Z, Lai Y, et al. Worse outcome in breast cancer with higher tumor-infiltrating FOXP3⁺ Tregs : a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Cancer, 2016,16(1):687
- [18] Aruga T, Suzuki E, Saji S, et al. A low number of tumor-infiltrating FOXP3-positive cells during primary systemic chemotherapy correlates with favorable anti-tumor response in patients with breast cancer[J]. Oncol Rep, 2009,22(2):273
- [19] Asano Y, Kashiwagi S, Goto W, et al. Tumour-infiltrating CD8 to FOXP3 lymphocyte ratio in predicting treatment responses to neoadjuvant chemotherapy of aggressive breast cancer[J]. Br J Surg, 2016,103(7):845
- [20] Chung Y R, Kim H J, Jang M H, et al. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocyte subsets in breast cancer depends on hormone receptor status[J]. Breast Cancer Res Treat, 2017,161(3):409
- [21] Lee H J, Seo J Y, Ahn J H, et al. Tumor-associated lymphocytes predict response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients[J]. J Breast Cancer, 2013,16(1):32

(2017-04-15 收稿)

.....

(上接第 86 页)

- phamide chemotherapy in breast cancer patients[J]. Oncotarget, 2016, 7(41): 66790
- [43] Zeng H, Yu H, Lu L, et al. Genetic effects and modifiers of radiotherapy and chemotherapy on survival in pancreatic cancer[J]. Pancreas, 2011, 40(5): 657
- [44] Deenen M J, Tol J, Burylo A M, et al. Relationship between single nucleotide polymorphisms and haplotypes in DPYD and toxicity and efficacy of capecitabine in advanced colorectal cancer[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(10): 3455

(2017-04-10 收稿)