

三级淋巴结构在肿瘤患者预后及免疫治疗中的价值

崔雪, 翁一鸣, 王培伟, 彭敏

武汉大学人民医院肿瘤中心, 湖北 武汉 430060

通信作者: 彭敏, E-mail: mpeng320@whu.edu.cn

摘要: 三级淋巴结构 (tertiary lymphoid structures, TLSs) 是存在于淋巴结构外的异位淋巴组织, 常见于肿瘤微环境等存在持续缺陷的非淋巴组织中, 为免疫细胞的抗肿瘤免疫应答提供了重要场所。在大部分实体瘤中, TLSs 的存在均提示良好预后。此外, 在接受免疫治疗的患者中, TLSs 的存在似乎也预示着更好的疗效。本文就 TLSs 对肿瘤患者的预后价值及在免疫治疗中的研究进展作一综述。

关键词: 肿瘤微环境; 三级淋巴结构; 预后; 免疫治疗

在过去的几十年里, 与肿瘤免疫治疗相关的研究取得了重大突破, 对免疫调节系统抗肿瘤反应的机制和途径的理解进一步加深。然而, 肿瘤免疫治疗仍存在一些挑战, 如免疫治疗的疗效和患者对其反应的不可预测性、对肿瘤免疫治疗的耐药性、高昂的成本以及缺乏有效的生物标志物等。免疫细胞的空间结构, 也被称为三级淋巴结构 (tertiary lymphoid structures, TLSs), 已被发现在适应性免疫应答中发挥重要作用。免疫细胞的聚集, 如 B 细胞、T 细胞、树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 和高内皮静脉 (high endothelial venules, HEVs), 形成肿瘤相关的 TLSs^[1]。

过去认为肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocyte, TIL) 的密度与抗肿瘤免疫反应密切相关, 然而一些 TIL 浸润较高的肿瘤患者预后仍然不佳^[2]。一个可能的逻辑假设是: T 细胞的增殖和分化需要一个类似于淋巴结的特殊结构, 可以聚集各种免疫成分, 发挥免疫器官的作用。这种结构能够提供足够的刺激信号, 在肿瘤微环境中诱发抗肿瘤免疫应答。因此, 尽管免疫细胞的密度和定位与肿瘤预后的关联不尽相同, 但其空间结构在抗肿瘤免疫中发挥着关键作用。最近的研究发现, TLSs 的存在与肿瘤患者生存预后密切相关^[3-5]。因此, 本文概述了 TLSs 在肿瘤及免疫治疗中的生存预后价值, 这可能为临床提供新的疗效预测指标和潜在的抗肿瘤靶点。

1 TLSs

1.1 TLSs 的定义

TLSs 是存在于肿瘤、感染性疾病、自身免疫性疾病和器官移植等慢性炎症性疾病部位周围的异位淋巴组织, 由多种免疫成分组成, 在适应性免疫系统中发挥着重要作用。TLSs 的构成包括 B 淋巴细胞簇、T 淋巴细胞簇、巨噬细胞、DCs 和 HEVs 等, 在肿瘤微环境中提供抗原呈递、共刺激信号、细胞因子和肿瘤特异性抗体, 从而产生抗肿瘤免疫应答^[1, 6-7]。

初级淋巴器官或称为中枢淋巴器官, 包括胸腺和骨髓。初级淋巴器官不能直接参与机体的特异性免疫应答, 但为 T 和 B 淋巴细胞提供了分化的场所, 并向次级淋巴器官运送淋巴细胞, 促进周围淋巴器官的发育。次级淋巴结构又称为外周免疫器官或周围淋巴器官, 包括脾、淋巴结、扁桃体以及分布在全身的淋巴小结及组织, 是 T 和 B 细胞定居和增殖的场所。在抗原刺激下, 淋巴细胞增殖分化, 产生和释放各种细胞因子、抗体及效应细胞共同参与免疫应答^[8]。因此, 淋巴器官是免疫应答发生的重要场所, 而在缺少淋巴器官的肿瘤微环境中, TLSs 发挥作用, 为淋巴结构外的免疫细胞及免疫应答提供了关键的局部微环境。

1.2 TLSs 的形成过程

由于免疫细胞生长、分化和增殖的性质, 特定

免疫系统的激活需要免疫细胞之间的相互作用来提供刺激因子。通常上述过程需要在特定的免疫结构——淋巴结内完成。然而，在缺乏淋巴结构的肿瘤微环境中，上述免疫激活过程主要发生在 TLSs 中^[9-10]。在黑色素瘤、肾癌和软组织肉瘤的肿瘤免疫微环境中均发现，TLSs 内存在 CD20⁺ B 细胞，并且与 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞以及 CD21⁺ 滤泡型 DCs 共定位。以 CD20⁺ B 细胞为主的免疫细胞，包括 T 细胞、DC-Lamp⁺ DCs、巨噬细胞及 HEVs 的聚集，促进了肿瘤相关的 TLSs 的形成^[11-13]。最近有研究提出了肿瘤中控制 TLSs 形成的分子和细胞机制：T 细胞的反应促进了 TLSs 的形成，其中滤泡辅助 T 细胞（follicular helper T cells, Tfh）激发 B 细胞产生抗体，而滤泡调节性 T 细胞（follicular regulatory T cells, Tfr）则抑制 B 细胞的活动。核基质结合区结合蛋白质 1（special AT-rich sequence binding protein 1, SATB1）是一种组织特异性的核基质结合蛋白。研究发现，抑制 SATB1 蛋白的分泌可以促进 Tfh 细胞的分化，阻止 Tfr 细胞的形成^[14]。在小鼠中抑制 CD4⁺ T 细胞中的 SATB1 蛋白，可以导致 Tfh 细胞分化的增加，从而诱导瘤内 TLSs 的形成，减缓小鼠的肿瘤生长^[15]。这个发现令人振奋。然而，目前对 TLSs 形成的分子机制仍然缺乏足够的研究证据，也值得进一步去探索。

1.3 TLSs 的检测

目前对 TLSs 的密度评估主要通过诊断性 HE 切片，即在显微镜下找到淋巴细胞聚集体。因此可以很容易地引入到常规病理中，作为相关的预后参数。TLSs 的位置可在瘤内、瘤外或者肿瘤交界区，被定义为淋巴细胞聚集形成的类圆细胞簇。TLSs 在病理上主要分以下几个阶段：TLS 聚集物（aggregate, Agg）为小的、准圆形的淋巴细胞团；TLS 滤泡体（follicular, FL）为有（FL-II）或无（FL-I）生发中心形成的大团块^[16]。在此基础上，通过多重荧光免疫组织化学（multiplex immunohistochemistry, mIHC）可以进一步分析 TLSs 几个阶段：通过 CD21 和 CD23 共染色，将缺乏 CD21 和 CD23 信号的致密淋巴细胞聚集体定义为早期 TLS（Agg）；而初级滤泡样 TLS（FL-I）即表达 CD21 信号，但缺乏 CD23 信号的淋巴细胞簇；次级滤泡样 TLS（FL-II）则被定义为同时表达 CD21 和 CD23 信号的淋巴细胞簇^[5]。mIHC 主要是通过酪胺信号放大（tyramide signal amplification,

TSA）技术在同一切片上标记多个分子指标，从而实现 TLSs 完整表征的共定位及定量分析，是目前对 TLSs 的研究中应用的较多的方法^[17]。

TLSs 的密度定量分析以每 mm² 下的 TLSs 个数表示；通过受试者工作特征（receiver operating characteristic, ROC）曲线分析，确定具有最佳预后相关性的 TLSs 的密度阈值，以此来定义高水平及低水平的 TLSs。Silina 等^[5]的研究中将高水平的 TLSs 定义为 >0.165 TLS/mm²；此外还有研究根据 TLSs 评分系统对其进行评分，据中位数将变量转换为二元变量^[18]。虽然以上评价是以 TLSs（异位淋巴细胞）的累积面积为基础进行的，但是目前没有统一的标准，因此许多的研究主要还是以 TLSs 的有无进行分组^[16, 19]。

2 TLSs 在肿瘤患者预后中的作用

TLSs 是非淋巴组织内形成的免疫细胞的组织聚集物。而肿瘤微环境中 TLSs 的形成被证实与肿瘤的预后密切相关。以往对免疫细胞，尤其是对 TIL 的研究主要集中在与肿瘤的位置关系及细胞密度上，并且证明了 TIL 在抗肿瘤免疫及预后中的重要性^[20-21]。不论在肿瘤中心或者肿瘤侵袭边缘，高密度的 CD8⁺ T 细胞在结直肠癌中均与良好的预后有关^[22]。而在透明细胞肾细胞癌（clear cell renal cell carcinoma, ccRCC）中的研究发现与之矛盾：CXCL13⁺ CD8⁺ T 细胞的丰度与患者较低的总生存（overall survival, OS）率和无瘤生存（disease free survival, DFS）率有关。CXCL13⁺ CD8⁺ T 细胞内衰竭标志物增多，效应分子减少；此外 CD39⁺ CD8⁺ T 细胞在 ccRCC 内的累积也表明患者的预后不佳^[2, 23]。以上结果提示，TIL 在不同实体瘤中的预后价值不尽相同，甚至相反，因此仅仅关注淋巴细胞的空间位置和细胞丰度是局限的，这也提示其不能作为肿瘤患者生存预后和免疫治疗疗效的独立预测因素。

近年来，研究人员开始认识到 TLSs 在肿瘤患者生存预后中的重要性。研究发现，肿瘤患者中 TLSs 的存在似乎与更好的预后相关^[3-5]。TLSs 在多发性实体肿瘤，包括肉瘤^[13]、肝细胞癌^[24]、胰腺癌^[19]、口腔鳞状细胞癌^[25]、乳腺癌^[26-27]、肺鳞状细胞癌^[5]、结直肠癌^[3]、肾细胞癌^[4]和胃癌^[18]中均提示着良好的预后。研究发现，在未分化多形性肉瘤、去分化脂肪肉瘤和平滑肌肉瘤的肉瘤队列中存在富含 B 细胞的 TLSs，预示着良好的预后

及免疫治疗疗效^[13]。而在肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的研究中, TLSs 的预后价值则仅限于早期 (BCLC 分期 0~A 期) 接受手术切除的 HCC, 在晚期 HCC (B~C 期) 中并未观察到瘤内 TLSs 与 OS 或无复发生存期 (relapse-free survival, RFS) 相关^[24,27]。在 G1/G2 非功能性胰腺神经内分泌肿瘤 (non-functional pancreatic neuroendocrine tumors, NFPanNETs) 患者中, TLSs 的存在是一个独立和良好的预测因子^[19]。在同时包含 T1~T4 期的口腔鳞状细胞癌 (oral squamous cell carcinoma, OSCC) 患者中 TLSs 的存在也可以作为独立阳性预后标志物^[25]。在乳腺癌中, 不论是未经治疗的侵袭性原发肿瘤, 还是 HER2⁺ 的乳腺癌队列, 甚至不区分转移程度及分期的乳腺癌队列中, TLSs 均是一个有力的预后因素^[26-27]。在肺鳞状细胞癌的队列中, 生发中心 (germinal center, GC) 决定了 TLSs 的预后价值: 在未经治疗的患者中, TLSs 的密度是最强的独立预后标志物; 在接受新辅助化疗的患者中, TLSs 密度相似, 但 GC 形成受损时, TLS 密度的预后价值丧失^[5]。而在 II 期结直肠癌患者中 TLSs 的密度与 TIL 协同可以预测较好的预后^[3]。一项原发性和转移性肾细胞癌的队列研究修正了肿瘤内 CD8⁺ T 细胞总是与人类肿瘤的良好预后相关的观点, 并提出免疫检查点的低表达和成熟 TLSs 的密度与肾细胞癌良好的预后相关^[4]。另外一项研究回顾 1 033 例接受胃切除手术的病例后发现, 总 TLSs 水平与晚期胃癌患者的 OS 相关性最好^[18]。TLSs 在以上不同癌种预后中的差异性影响可能与其诱导长期抗肿瘤反应的能力有关。

另外, 不同位置分布的 TLSs 在肿瘤微环境中可能起着不同的作用。相较于瘤区边缘, 位于瘤内的 TLSs 提示一个更好的预后^[18]。有趣的是, 在非小细胞肺癌^[28-30]、结直肠癌^[31-32]、胃癌^[33]及高级别浆液性卵巢癌^[34]中进一步分析 TLSs 的细胞成分发现, TLSs 内高丰度的 B 细胞或 DCs 在许多肿瘤中均与更好的 OS 相关。目前已经有许多研究关注到 TLSs 在肿瘤预后中的作用, 这也为进一步探索 TLSs 在肿瘤微环境中的形成机制并寻找有意义的分子标志物提供了理论基础。

TLSs 内的其他组分也被发现具有积极的预后价值, 包括 HEVs^[35]、趋化因子-12^[36]、CD3⁺ T 细胞^[28]及 CXCL13^[31]。其中 B 细胞的 CXCL13 作为 T_H 的产物, 与 TLSs 的形成密切相关, 并提示着良好的预后^[37]。除了 CXCL13 与诱导 TLSs 的形成

有关, CXCL12 也被发现与 TLSs 的形成密切相关, CXCL12 特征的表达可以有效地促进 TLSs 在肿瘤微环境中的富集。此外, TLSs 的富集还与突变数/新抗原负荷呈正相关, 利用癌症基因组图谱计划 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库的 DNA 测序数据中获得的突变信息发现在黑色素瘤、肺鳞癌和肺腺癌这样具有高突变数或新抗原负荷的肿瘤中均表现出了高表达的 TLSs 特征^[38]。有研究显示, 晚期宫颈上皮内瘤变 (宫颈癌的早期阶段) 患者对接种人乳头状瘤病毒 (human papilloma virus, HPV) 疫苗的临床反应, 与诱导 TLSs 进入肿瘤有关^[39]。因此有研究团队曾提出设想: 通过在相应位置注射相关的趋化因子 (CXCL13、CCL19 和 CCL21), 从而局部诱导 TLSs 的形成^[40]。由此可知, TLSs 可能代表了肿瘤中有效的免疫治疗的标志物。然而这一设想目前依然缺乏研究证据去验证。

3 TLSs 对肿瘤患者免疫治疗的影响

在当前肿瘤免疫治疗的时代, 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 通过重振免疫细胞的功能来对抗肿瘤细胞, 从而控制肿瘤的进一步发展, 从第一个阻断免疫检查点细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 的抗体被批准, 随后出现了针对程序性死亡受体-1 (programmed death-1, PD-1) 和其配体程序性死亡受体配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 的单克隆抗体。抗 PD-1/PD-L1 抗体已成为目前最广泛的抗肿瘤免疫疗法^[41-42]。然而只有 20% 的患者对于这种免疫治疗有持久的临床益处^[43]。

肿瘤微环境中的 TLSs 被发现是免疫治疗的重要组成部分, 与免疫治疗的疗效密切相关^[44]。抗 CTLA-4 和抗 PD-1 抗体的 ICIs 是通过促进 T 细胞激活而发挥作用的, 目前主要用于治疗转移性黑色素瘤。在接受抗 CTLA-4 免疫治疗的黑色素瘤患者中发现, 高水平的 TLSs 对应更长的 OS^[45]。针对接受抗 PD-1 免疫治疗的黑色素瘤患者的研究也得到相同结论^[46-47]。这也提示, TLSs 与黑色素瘤患者免疫治疗的预后密切相关。此外在肺癌中也发现, 高评分的 TLSs 对免疫治疗的反应会有所改善^[38]。有证据表明, 在 TLSs 中存在由 B 细胞驱动的积极的体液抗肿瘤反应, 但 B 细胞, 特别是 TLSs, 对 ICIs 反应的确切作用仍不清楚^[48-49]。三

项重大研究证明了 TLSs 和 B 淋巴细胞对黑色素瘤、肾细胞癌和肉瘤患者生存预后的有利影响,并且对 ICI 有更好的反应^[11-13]。随后这一结果被拓展到在肿瘤切除前接受抗 PD-1 和抗 CTLA-4 抗体联合治疗的晚期尿路上皮癌患者中,结果发现,所有出现病理完全反应的患者在治疗后的标本中都含有丰富的 TLSs^[50]。因此,能够推测 TLSs 可以在 ICI 治疗期间被诱导,并且有助于诱导局部微环境的抗肿瘤免疫反应,这为未来抗肿瘤免疫疗效的预测和治疗靶点的选择提供了新的思路。

目前有不少研究关注到如何诱导肿瘤相关的 TLSs 形成,这无疑有助于选择对免疫治疗敏感的癌症患者的临床治疗策略,然而其在免疫治疗中的作用机制仍不清楚。如何将 TLSs 与现有的免疫疗法结合,使 TLSs 在抗肿瘤免疫应答及 ICI 治疗中发挥更好的作用,仍然需要进一步去探索。

4 结 语

既往研究发现,一些 T 淋巴细胞浸润程度高的癌症患者的预后仍然较差^[2,23]。一个可能的逻辑假设是,T 细胞的增殖和分化需要一种类似于淋巴结的特殊结构,该结构可以聚集其他免疫成分,以提供足够的刺激信号,然后在肿瘤微环境中诱导抗肿瘤反应。尽管免疫细胞的结构数量和位置不同,但免疫细胞的空间结构在抗肿瘤免疫中起着关键作用。大量研究表明,TLSs 的细胞组成、密度和位置与肺癌、卵巢癌、黑色素瘤、肝内胆管癌、结直肠癌和头颈癌等多种恶性肿瘤的临床预后改善或者免疫治疗获益有关^[3-5,13,18-19,24-27]。因此,TLSs 对肿瘤患者的生存及免疫治疗预后可能有更重要的意义。更重要的是,TLSs 可能为肿瘤患者提供一个新的治疗靶点,并为今后肿瘤免疫治疗的研究提供新的理论基础。

参考文献:

- [1] Sautès-Fridman C, Petitprez F, Calderaro J, et al. Tertiary lymphoid structures in the era of cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(6): 307-325.
- [2] Dai SY, Zeng H, Liu ZP, et al. Intratumoral CXCL13⁺CD8⁺ T cell infiltration determines poor clinical outcomes and immunoevasive contexture in patients with clear cell renal cell carcinoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(2): e001823.
- [3] Di Caro G, Bergomas F, Grizzi F, et al. Occurrence of tertiary lymphoid tissue is associated with T-cell infiltration and predicts better prognosis in early-stage colorectal cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(8): 2147-2158.
- [4] Giraldo NA, Becht E, Pagès F, et al. Orchestration and prognostic significance of immune checkpoints in the microenvironment of primary and metastatic renal cell cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(13): 3031-3040.
- [5] Silina K, Soltermann A, Attar FM, et al. Germinal centers determine the prognostic relevance of tertiary lymphoid structures and are impaired by corticosteroids in lung squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(5): 1308-1320.
- [6] Colbeck EJ, Ager A, Gallimore A, et al. Tertiary lymphoid structures in cancer: drivers of antitumor immunity, immunosuppression, or bystander sentinels in disease?[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1830.
- [7] Dieu-Nosjean MC, Goc J, Giraldo NA, et al. Tertiary lymphoid structures in cancer and beyond[J]. *Trends Immunol*, 2014, 35(11): 571-580.
- [8] Ruddle NH. Basics of inducible lymphoid organs[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2020, 426: 1-19.
- [9] Chiaruttini G, Mele S, Opzoomer J, et al. B cells and the humoral response in melanoma: the overlooked players of the tumor microenvironment[J]. *OncoImmunology*, 2017, 6(4): e1294296.
- [10] Germain C, Gnjatich S, Dieu-Nosjean MC. Tertiary lymphoid structure-associated B cells are key players in anti-tumor immunity[J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 67.
- [11] Cabrita R, Lauss M, Sanna A, et al. Tertiary lymphoid structures improve immunotherapy and survival in melanoma[J]. *Nature*, 2020, 577(7791): 561-565.
- [12] Helmink BA, Reddy SM, Gao JJ, et al. B cells and tertiary lymphoid structures promote immunotherapy response[J]. *Nature*, 2020, 577(7791): 549-555.
- [13] Petitprez F, de Reyniès A, Keung EZ, et al. B cells are associated with survival and immunotherapy response in sarcoma[J]. *Nature*, 2020, 577(7791): 556-560.
- [14] Chaurio RA, Anadon CM, Costich TL, 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.
- [15] Schmidleithner L, Feuerer M. Tfh cells induce intratumoral tertiary lymphoid structures[J]. *Trends Immunol*, 2022, 43(4): 274-276.
- [16] Lin QW, Tao P, Wang JY, et al. Tumor-associated tertiary lymphoid structure predicts postoperative outcomes in patients with primary gastrointestinal stromal tumors[J]. *OncoImmunology*, 2020, 9(1): 1747339.
- [17] Rakaee M, Busund L, Jamaly S, et al. Prognostic value of

- macrophage phenotypes in resectable non-small cell lung cancer assessed by multiplex immunohistochemistry[J]. *Neoplasia*, 2019, 21(3): 282–293.
- [18] He WT, Zhang DC, Liu H, et al. The high level of tertiary lymphoid structure is correlated with superior survival in patients with advanced gastric cancer[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 980.
- [19] Zhang WH, Wang WQ, Han X, et al. Infiltrating pattern and prognostic value of tertiary lymphoid structures in resected non-functional pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001188.
- [20] Roy M, Bremnes, Md P, et al. The role of tumor-infiltrating lymphocytes in development, progression, and prognosis of non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(6): 789–800.
- [21] Kumar A, Watkins R, Vilgelm AE. Cell therapy with TILs: training and taming T cells to fight cancer[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 690499.
- [22] Schweiger T, Berghoff AS, Glogner C, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte subsets and tertiary lymphoid structures in pulmonary metastases from colorectal cancer[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2016, 33(7): 727–739.
- [23] Qi Y, Xia Y, Lin ZY, et al. Tumor-infiltrating CD39⁺CD8⁺ T cells determine poor prognosis and immune evasion in clear cell renal cell carcinoma patients[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(8): 1565–1576.
- [24] Li H, Wang JJ, Liu HL, et al. Existence of intratumoral tertiary lymphoid structures is associated with immune cells infiltration and predicts better prognosis in early-stage hepatocellular carcinoma[J]. *Aging*, 2020, 12(4): 3451–3472.
- [25] Li QX, Liu XQ, Wang DK, et al. Prognostic value of tertiary lymphoid structure and tumour infiltrating lymphocytes in oral squamous cell carcinoma[J]. *Int J Oral Sci*, 2020, 12(1): 24.
- [26] Liu X, Tsang JYS, Hlaing T, et al. Distinct tertiary lymphoid structure associations and their prognostic relevance in HER2 positive and negative breast cancers[J]. *Oncologist*, 2017, 22(11): 1316–1324.
- [27] Sofopoulos M, Fortis SP, Vaxevanis CK, et al. The prognostic significance of peritumoral tertiary lymphoid structures in breast cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(11): 1733–1745.
- [28] Dieu-Nosjean MC, Antoine M, Danel C, et al. Long-term survival for patients with non-small-cell lung cancer with intratumoral lymphoid structures[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(27): 4410–4417.
- [29] Germain C, Gnjatich S, Tamzalit F, et al. Presence of B cells in tertiary lymphoid structures is associated with a protective immunity in patients with lung cancer[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(7): 832–844.
- [30] Goc J, Germain C, Vo-Bourgeois TKD, et al. Dendritic cells in tumor-associated tertiary lymphoid structures signal a Th1 cytotoxic immune contexture and license the positive prognostic value of infiltrating CD8⁺ T cells[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(3): 705–715.
- [31] Bindea G, Mlecnik B, Tosolini M, et al. Spatiotemporal dynamics of intratumoral immune cells reveal the immune landscape in human cancer[J]. *Immunity*, 2013, 39(4): 782–795.
- [32] Meshcheryakova A, Tamandl D, Bajna E, et al. B cells and ectopic follicular structures: novel players in anti-tumor programming with prognostic power for patients with metastatic colorectal cancer[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e99008.
- [33] Hennequin A, Derangère V, Boidot R, et al. Tumor infiltration by Tbet⁺ effector T cells and CD20⁺ B cells is associated with survival in gastric cancer patients[J]. *OncoImmunology*, 2016, 5(2): e1054598.
- [34] Truxova I, Kasikova L, Hensler M, et al. Mature dendritic cells correlate with favorable immune infiltrate and improved prognosis in ovarian carcinoma patients[J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 139.
- [35] Martinet L, Garrido I, Filleron T, et al. Human solid tumors contain high endothelial venules: association with T- and B-lymphocyte infiltration and favorable prognosis in breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(17): 5678–5687.
- [36] Prabhakaran S, Rizk VT, Ma ZJ, et al. Evaluation of invasive breast cancer samples using a 12-chemokine gene expression score: correlation with clinical outcomes[J]. *Breast Cancer Res*, 2017, 19(1): 71.
- [37] Workel HH, Lubbers JM, Arnold R, et al. A transcriptionally distinct CXCL13⁺CD103⁺CD8⁺ T-cell population is associated with B-cell recruitment and neoantigen load in human cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(5): 784–796.
- [38] Lin ZY, Huang LX, Li SL, et al. Pan-cancer analysis of genomic properties and clinical outcome associated with tumor tertiary lymphoid structure[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 21530.
- [39] Maldonado L, Teague JE, Morrow MP, et al. Intramuscular therapeutic vaccination targeting HPV16 induces T cell responses that localize in mucosal lesions[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(221): 221ra13.
- [40] Pitzalis C, Jones GW, Bombardieri M, et al. Ectopic lymphoid-like structures in infection, cancer and autoimmu-

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2023.031

· 综述 ·

局部晚期食管癌免疫治疗的现状及前景

宋春涛, 于永洋, 高振, 李策, 张锡轩, 李鹤飞

河北大学附属医院胸外科, 河北 保定 071000

通信作者: 李鹤飞, E-mail: eavorforever@163.com

摘要:食管癌作为我国高发的恶性肿瘤之一,一直是科研及临床工作者的重要攻克目标。因此治疗方式也处于不断进步完善中,对于局部晚期、可手术的食管癌患者新辅助放化疗后行手术切除病变食管是当前专家共识的治疗标准,然而接受根治性手术治疗后仍存在远处复发的问题,导致食管癌患者 5 年生存率依旧较低 (<50%)。近年来免疫抑制剂治疗恶性肿瘤的不断突破也为食管癌患者带来了新的治疗选择。其药物机制是通过增强抗体的免疫反应来阻断免疫检查点,抵抗肿瘤免疫抑制,起到缩小肿瘤、降期及防止复发的作用。其中最具代表性的是程序性死亡受体-1 (programmed cell death 1, PD-1) / 程序性死亡配体-1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1)。针对局部晚期食管癌国内外同时开展了大量 I~II 期临床试验,探索新辅助免疫治疗联合化疗、放化疗和靶向治疗等方向。现有研究数据表明,新辅助免疫治疗具有极大潜力,同样 III 期临床试验也在逐步进行中。本文就目前免疫治疗应用于局部晚期食管癌的临床研究及前景进行综述。

关键词: 食管癌; 局部晚期; 新辅助免疫治疗; PD-1/PD-L1 抑制剂

食管癌是最具侵袭性的人类恶性肿瘤之一,即使在根治性手术治疗后,预后也很差。尽管外科技术和围手术期管理取得了进步,但食管癌的死亡率仍然很高,据报道,5 年生存率为 15%~25%^[1-2],近 5 年来,食管癌的年全球年发病率逐年上升。>50% 的食管癌患者在中国,其中以食管鳞状细

胞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 居多,并且具有显著的地域性分布特征^[3]。其致病危险因素包含维生素缺乏以及幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, HP) 感染等。目前,ESCC 的标准治疗包括手术、放疗和化疗^[4]。对于局部晚期可切除食管癌患者,新辅助放化疗后手术是

- nity[J]. Nat Rev Immunol, 2014, 14(7): 447-462.
- [41] 吴侃, 杨邵瑜, 李鑫, 等. 晚期肺癌免疫检查点抑制剂治疗疗效影响因素分析[J]. 实用肿瘤杂志, 2022, 37(2): 138-145.
- [42] 赵颖馨, 沈虹, 袁瑛. 晚期非小细胞肺癌的免疫治疗再挑战[J]. 实用肿瘤杂志, 2021, 36(3): 202-208.
- [43] Romero D. B cells and TLSs facilitate a response to ICI[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2020, 17(4): 195.
- [44] Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade[J]. Science, 2018, 359(6382): 1350-1355.
- [45] Van Allen EM, Miao DA, Schilling B, et al. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma[J]. Science, 2015, 350(6257): 207-211.
- [46] Gide TN, Quek C, Menzies AM, et al. Distinct immune cell populations define response to anti-PD-1 monotherapy and anti-PD-1/anti-CTLA-4 combined therapy[J]. Cancer Cell, 2019, 35(2): 238-255.
- [47] Riaz N, Havel JJ, Makarov V, et al. Tumor and microenvironment evolution during immunotherapy with nivolumab[J]. Cell, 2017, 171(4): 934-949.
- [48] Griss J, Bauer W, Wagner C, et al. B cells sustain inflammation and predict response to immune checkpoint blockade in human melanoma[J]. Nat Commun, 2019, 10: 4186.
- [49] Messina JL, Fenstermacher DA, Eschrich S, et al. 12-Chemokine gene signature identifies lymph node-like structures in melanoma: potential for patient selection for immunotherapy?[J]. Sci Rep, 2012, 2: 765.
- [50] van Dijk N, Gil-Jimenez A, Silina K, et al. Preoperative ipilimumab plus nivolumab in locoregionally advanced urothelial cancer: the NABUCCO trial[J]. Nat Med, 2020, 26(12): 1839-1844.

(收稿日期: 2022-06-12)