

肿瘤浸润淋巴细胞及肿瘤细胞EGFR蛋白表达在三阴性乳腺癌患者中的预后价值

张丹丹, 赵静, 曾满芹, 孟婷, 董娴宁, 付广明, 魏志敏*

青岛大学附属医院病理科, 山东 青岛

收稿日期: 2022年5月13日; 录用日期: 2022年6月1日; 发布日期: 2022年6月15日

摘要

与Luminal型乳腺癌、人类表皮生长因子受体2 (HER2) (+)乳腺癌相比, 三阴性乳腺癌(Triple-Negative Breast Cancer, TNBC)缺乏靶向治疗的特异性靶点, 具有生物学侵袭性、复发转移风险高、生存期较短等特点。目的: 评估肿瘤浸润淋巴细胞(Tumor Infiltrating-Lymphocytes, TILs)与表皮生长因子受体(EGFR)表达的预后价值, 并确定它们与TNBC的临床病理参数之间的关系。材料与方法: 收集2010年1月至2015年12月共计70例于青岛大学附属医院接受手术治疗的、有病理报告和临床资料完整的TNBC患者。评估手术标本中TILs比例, 并分为高比例(TILs $\geq 40\%$, $n = 28$)和低比例(TILs $< 40\%$, $n = 42$) 2组。免疫组化检测ER、PR、HER2和EGFR的表达, 评估EGFR表达情况, 并将其分为强阳性组(EGFR $\geq 50\%$, $n = 10$)和非强阳性组(EGFR $< 50\%$, $n = 60$)。评估TILs比例和EGFR表达对预后的影响。结果: TILs低比例组中位无病生存期(DFS) 55.5个月, TILs高比例组97个月, 两组比较 $p = 0.059$; TILs低比例组中位总生存期(OS) 69.5个月, 高比例组97个月, $p = 0.084$ 。EGFR非强阳性组, 低比例TILs (TILs $< 40\%$, $n = 25$)中位DFS和OS分别为24个月和36个月, 高比例TILs (TILs $\geq 40\%$, $n = 35$)中位DFS和OS均为96个月, 不同TILs比例组之间DFS ($p = 0.035$)和OS ($p = 0.048$)具有统计学显著性差异; EGFR强阳性组, 低比例TILs (TILs $< 40\%$, $n = 7$)中位DFS和OS均为98个月, 高比例TILs (TILs $\geq 40\%$, $n = 3$)中位DFS和OS均为94个月($p = 0.513$ 和 $p = 0.882$)。结论: 不同TILs比例三阴性乳腺癌患者治疗后DFS和OS差别无统计学显著性。EGFR非强阳性的TNBC患者, TILs比例越高、术后DFS和OS均越长。

关键词

肿瘤浸润淋巴细胞, 表皮生长因子受体, 三阴性乳腺癌, 总体生存时间, 无病生存时间, 预后

Prognostic Value of Tumor Infiltrating-Lymphocytes and EGFR Protein Expression of Tumor Cell in Patients with Triple-Negative Breast Cancer

Dandan Zhang, Jing Zhao, Manqin Zeng, Ting Meng, Xianning Dong, Guangming Fu, Zhimin Wei*

*通讯作者 Email: weizmqdfy@qdu.edu.cn

文章引用: 张丹丹, 赵静, 曾满芹, 孟婷, 董娴宁, 付广明, 魏志敏. 肿瘤浸润淋巴细胞及肿瘤细胞 EGFR 蛋白表达在三阴性乳腺癌患者中的预后价值[J]. 临床医学进展, 2022, 12(6): 5331-5342. DOI: 10.12677/acm.2022.126773

Abstract

Compared with Luminal breast cancer and HER2 (+) breast cancer, triple-negative breast cancer (TNBC) lacks specific targets for targeted therapy, and is characterized by biological invasions, high risk of recurrence and metastasis, and short survival. Objective: To evaluate the prognostic value of tumor infiltrating-lymphocytes (TILs) and epidermal growth factor receptor (EGFR) expression, and to determine their relationship with clinicopathological parameters of TNBC. Materials and Methods: 70 TNBC patients with complete pathological reports and clinical data between January 2010 to December 2015 in Affiliated Hospital of Qingdao University were selected. TILs proportions in surgical specimens were assessed and divided into high (TILs \geq 40%, n = 28) and low groups (TILs < 40%, n = 42). The expression of ER, PR, HER2 and EGFR were detected by immunohistochemistry. EGFR expression was evaluated and divided into strongly positive group (EGFR \geq 50%, n = 10) and non-strongly positive group (EGFR < 50%, n = 60). The effect of TILs ratio and EGFR expression on prognosis was evaluated. Results: Median disease-free survival (DFS) and total survival (OS) were 55.5 and 69.5 months, respectively, in the low-proportion TILs group, and both of them were 97 months in the high-proportion TILs group. There were no statistically significant differences in DFS (p = 0.059) and OS (p = 0.084) in different TILs proportion groups. In EGFR non-strongly positive group, median DFS and OS were 24 and 36 months, respectively, in the low-proportion TILs group (TILs < 40%, n = 25). Median DFS and OS were 96 months in the high-proportion TILs group (TILs \geq 40%, n = 35). There were statistically significant differences in DFS (p = 0.035) and OS (p = 0.048) in different TILs proportion groups. In EGFR positive group, median DFS and OS were 98 months in the low-proportion TILs group (TILs < 40%, n = 7), and median DFS and OS were 94 months in the high-proportion TILs (TILs \geq 40%, n = 3) (p = 0.513 and p = 0.882). Conclusion: TILs ratio and EGFR expression had no significant effect on post operative DFS and OS in patients with triple negative breast cancer. In TNBC patients without strong EGFR, the higher the proportion of TILs, the longer the postoperative DFS and OS.

Keywords

Tumor Infiltrating-Lymphocyte, Epidermal Growth Factor Receptor, Triple-Negative Breast Cancer, Overall Survival, Disease-Free Survival, Prognosis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC)发布了 2020 年全球癌症负担数据,全球乳腺癌新发病例高达 226 万例,超过肺癌的 220 万例,乳腺癌取代肺癌,成为全球第一大癌症[1]。根据经典激素和生长因子受体[包括雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人类表皮生长因子受体 2 (HER2)]的 IHC 表达,以及 Ki-67 表达,将乳腺癌分为 4 个亚型: Luminal A (ER+和 PR+, HER2-, Ki-67 < 14%), Luminal B (ER+和/或 PR+, HER2+或 HER2-, Ki-67 > 14%), HER2 过表达型(ER-, PR-, HER2+)和三阴性乳腺癌[2]。TNBC

的 ER、PR 及 HER2 免疫组化染色均为阴性，约占所有乳腺癌的 15%~20% [3]，与非 TNBC 相比更容易出现早期复发和预后不良，5 年生存率仅有 60% [4]。

肿瘤浸润淋巴细胞(Tumor-Infiltrating Lymphocytes, TILs)是存在于肿瘤实质与间质内的免疫细胞，是体内免疫系统对肿瘤局部免疫应答的直接反应，也是肿瘤微环境的重要组成部分。有研究发现，乳腺癌组织内 TILs 比例与乳腺癌患者的预后相关[5]。TILs 作为乳腺癌预测和预后生物标志物的潜在价值，正在日益受到重视。部分 TNBC 的肿瘤病灶内存在高密度的淋巴细胞浸润，肿瘤细胞、肿瘤基质和肿瘤免疫微环境(Tumor Immune Microenvironment, TIME)之间存在相互作用，可能对 TNBC 的临床治疗效果产生显著影响[6]。

人表皮生长因子受体(Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)家族由四种 EGFR 组成: EGFR (ErbB1 或 HER1)、HER2 (ErbB2)、HER3 (ErbB3)、HER4 (ErbB4)。EGFR 是一种跨膜糖蛋白，包括: 细胞外配体结合区域、跨膜区、细胞内酪氨酸激酶活性(Tyrosine Kinase, TK)区。配体和 EGFR 胞外区域结合后，诱导 TK 区域酪氨酸残基的磷酸化、从而诱导产生细胞效应: 包括激活下游磷酸肌醇 3 激酶(Phosphatidylinositol-3-Kinase, PI3K)、c-JunN 端激酶(c-JunK)、丝裂原激活蛋白激酶(Mitogen-Activated Protein Kinase, MAPK)信号传导通路，导致细胞增生、迁移和存活(防止凋亡)。经典的小分子 EGFR 抑制剂，如吉非替尼和奈拉替尼治疗 TNBC，患者耐药性强、治疗有效性差。EGFR 变体 III (EGFR variant III, EGFRvIII)是一个有吸引力的嵌合抗原受体 T (Chimeric Antigen Receptor T-cell, CAR-T)细胞治疗靶点，因为其表达具有肿瘤抑制性，从而降低了 CAR-T 识别正常组织抗原。临床研究证实，EGFRvIII 特异性 CAR-T 细胞可以抑制免疫衰竭、改善神经胶质细胞瘤的疗效。临床上也正在研究将检查点阻断抗体和 EGFR-CAR-T 联合治疗的效果，后者逆转肿瘤免疫抑制性微环境[7]。

在本研究中，我们旨在评估 TILs 比例和肿瘤细胞 EGFR 表达及其预后价值，并确定它们与 TNBC 的临床病理参数之间的关系，为临床治疗和研究提供分子病理学数据。

2. 材料与方法

1) 临床资料:

收集 2010 年 1 月至 2015 年 12 月共计 70 例于青岛大学附属医院只接受手术治疗的、有病理报告和临床资料完整的 TNBC 患者，入选标准: 1) 手术标本均采用免疫组化(IHC)检测诊断为 TNBC; 2) 所有患者均以根治性乳房切除术、改良根治性乳房切除术或单纯乳房切除术为主要手术治疗选择。患者年龄为 32~80 岁，中位年龄为 50.5 岁。排除标准: 1) 临床病理资料不完整; 2) 局部切除标本。具体临床参数。见表 1。

Table 1. Clinical parameters of TNBC
表 1. TNBC 的临床参数

参数	患者人数(n) (%)
年龄	
<50 岁	32 (45.71)
≥50 岁	38 (54.29)
绝经状态	
绝经前期	37 (52.86)
绝经后期	33 (47.14)

Continued

乳腺癌个人史	
无	66 (94.29)
有	4 (5.71)
肿瘤家族史	
无	53 (75.71)
有	17 (24.28)
腋窝清扫	
有	66 (94.29)
无	4 (5.71)
新辅助治疗	
有	2 (2.86)
无	66 (94.28)
不详	2 (2.86)
术后化疗史	
有	58 (82.86)
无	4 (5.71)
不详	8 (11.43)
术后放疗史	
有	20 (28.57)
无	29 (41.43)
不详	21 (30.00)
复发转移	
有	6 (8.57)
无	64 (91.43)
生存状态	
生	41 (58.57)
亡	29 (41.43)

2) 病理评估

取每位患者的福尔马林固定和石蜡包埋(FFPE)组织。来自组织块的苏木精 - 伊红(HE)染色切片由两名经验丰富的乳腺癌病理学家进行复核, 详细记录组织学参数(ER、PR、HER2、组织病理类型、分级、TILs 比例、EGFR 表达等)。根据 Scarff-Bloom-Richardson 系统评估组织学分级。通过 IHC 和 FISH 评估肿瘤的三阴性表型(ER、PR 和 HER2)。

a) 计算 TILs 比例

利用苏木精 - 伊红(H&E)染色方法对手术标本进行染色, 在光学显微镜($\times 100$ 倍)下, 计算肿瘤间质

TILs 的面积占肿瘤总面积的百分比, 取平均值定义为 TILs 比例。具体步骤: 1) 低倍镜大体扫视整体肿瘤间质细胞; 2) 确定 TILs 评估区域计数: 包括肿瘤边界位置的 TILs, 不计肿瘤外、上皮内、瘤周的三级淋巴结构及大片坏死及纤维化区域的 TILs; 3) 计算间质 TILs 比例: 间质内 TILs 的面积占肿瘤总面积的百分比[8]。

目前, 对于 TILs 的界值并没有统一的定义, AiErken 等人将 TILs 分为三组: 低比例组(0%~10%)、中等比例组(11%~40%)和高比例组(41%~100%) [9], Byun 等人将 TILs 分为 TILs \geq 33%和 TILs < 33% [10], Leon-Ferr 等人将淋巴细胞优势性乳腺癌定义为 TILs 比例 > 50% [11]。本文将 TILs 比例 < 40%定义为低比例组(n = 42), TILs 比例 \geq 40%定义为高比例组(n = 28)。三阴性乳腺癌中 TILs 分布比例。见图 1。

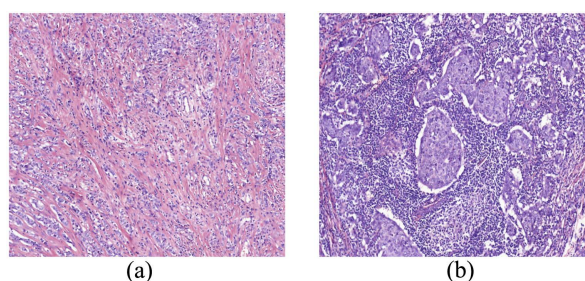


Figure 1. Proportion of TILs in triple-negative breast cancer. (a) TILs < 40%; (b) TILs \geq 40% ($\times 100$)
图 1. 三阴性乳腺癌中 TILs 分布比例。(a) TILs < 40%; (b) TILs \geq 40% ($\times 100$)

b) EGFR 评估

将 5 μm 肿瘤切片从福尔马林固定的石蜡包埋块上切割下来, 切片经二甲苯脱蜡, 用分级乙醇水化; 然后用高压法进行抗原修复; 之后去除内源性过氧化物酶活性, 然后滴加 EGFR 抗体(小鼠单克隆 IgG EGFR 抗体, Roche 公司), 4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜, 再滴加酶标羊抗鼠/兔 IgG 聚合物, 最后, 用二氨基联苯胺底物进行染色, 切片用苏木精复染; 最后, 脱水、透明、封片。对于 EGFR 判读, 肿瘤细胞细胞浆、细胞膜、或者胞浆和膜同时染色, 指示 EGFR 阳性染色。综合 Morinaga 等(2006)、Buckley 等(2008)、Harder 等(2009)的文献, 高倍镜下阳性细胞数量占评估细胞总数的百分比作为定量的标准[12]:

- 0 没有阳性细胞, 即阴性;
- 1+阳性细胞数量占比 1%~10%, 即弱阳性;
- 2+阳性细胞数量占比 11%~50%, 即阳性;
- 3+阳性细胞数量占比 \geq 50%, 即强阳性;

本研究将 EGFR 分为强阳性组(n = 10)和非强阳性组(n = 60), 即阴性、弱阳性及阳性。见图 2。

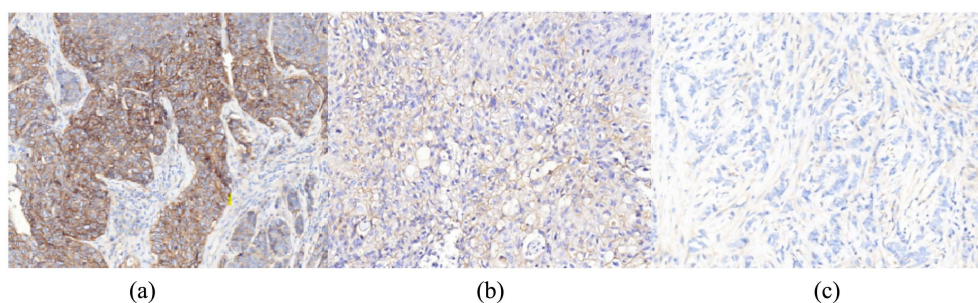


Figure 2. EGFR expression in triple-negative breast cancer. (a) EGFR strongly positive expression; (b) EGFR positive or weakly positive expression; (c) EGFR negative expression

图 2. 三阴性乳腺癌中 EGFR 表达情况。(a) EGFR 强阳性表达; (b) EGFR 阳性或弱阳性表达; (c) EGFR 阴性表达

3) 随访

随访以门诊复查记录及电话访谈形式进行, 以获取局部复发或远处转移、治疗后生存状态等预后信息。中位随访时间为 81.5 个月, 完成随访比例 47/70, 23 例患者失访。无病生存期(DFS)和总生存期(OS)被用作生存分析的终点。DFS 定义为从首次接受治疗到出现复发转移或失去随访的日期; OS 定义为从首次接受治疗到死亡或失去随访的日期。

4) 统计分析

采用 SPSS 26.0 统计软件(SPSS Inc, Chicago, IL, USA)进行统计分析。采用卡方检验比较组间相关因素。采用 log-rank 检验和 Kaplan-Meier (K-M)曲线评价组间影响因素及生存差异。p < 0.05 为差异具有统计学意义。

3. 结果

本研究共纳入 70 例 TNBC 患者, 分析 TILs 比例和 EGFR 表达情况。

1) TILs 分组/EGFR 表达和临床病理参数之间的关系。TILs 比例与组织学类型显著相关, 与其它病理学标记物表达情况无明显统计学差异; EGFR 蛋白表达与各临床病理参数均无显著统计学差异。见表 2。

Table 2. Relationship between TILs grouping/EGFR expression and clinicopathological parameters

表 2. TILs 分组/EGFR 表达和临床病理参数之间的关系

参数	TILs < 40% (n = 42) (%)	TILs ≥ 40% (n = 28) (%)	χ^2	P	EGFR 非强阳性 (n = 60) (%)	EGFR 强阳性 (n = 10) (%)	χ^2	P	小计
pT				0.420				0.685	
T1	27 (38.57)	15 (21.43)			37 (52.86)	5 (7.14)			42
T2	14 (20.00)	13 (18.57)			22 (31.43)	5 (7.14)			27
T3	1 (1.43)	0 (0.00)			1 (1.43)	0 (0.00)			1
pN*			2.970	0.086			0.170	0.680	
N ₀₋₁	27 (38.57)	12 (17.14)			32 (45.71)	7 (10.00)			39
N ₂₋₃	13 (18.57)	14 (20.00)			24 (34.29)	3 (4.29)			27
组织学分级			1.905	0.168			0.098	0.754	
II	10 (14.29)	3 (4.29)			12 (17.14)	1 (1.43)			13
III	32 (45.71)	25 (35.71)			48 (68.57)	9 (12.86)			57
组织学类型				0.029				0.450	
基底细胞样型	30 (42.85)	22 (31.43)			43 (61.42)	9 (12.86)			52
导管型	12 (17.14)	3 (4.29)			14 (20.00)	1 (1.43)			15
其它类型	0 (0.00)	3 (4.29)			3 (4.29)	0 (0.00)			3
TILs 比例				-			0.486	0.486	
< 40%	-	-			35	7			42
≥ 40%	-	-			25	3			28
EGFR			0.486	0.486				-	

Continued

阴性 - 弱阳	35 (50.00)	25 (35.71)	-	-	60
强阳	7 (10.00)	3 (4.29)	-	-	10
Ecad			0.161	0.688	0.203 0.652
阴	25 (35.71)	18 (25.71)	38 (54.29)	5 (7.14)	43
阳	17 (24.29)	10 (14.29)	22 (31.43)	5 (7.14)	27
P120			0.010	0.921	1.944 0.163
阴	25 (35.71)	17 (24.29)	38 (54.29)	4 (5.71)	42
阳	17 (24.29)	11 (15.71)	22 (31.43)	6 (8.56)	28

注: pN*: 4 例 Nx 排除。

2) TILs 与预后的关系。

a) TILs 比例对总体生存期(OS)的影响。TILs < 40%，中位生存期为 69.5 个月；TILs ≥ 40%，中位生存期 97 个月， $p = 0.084$ 。见图 3。

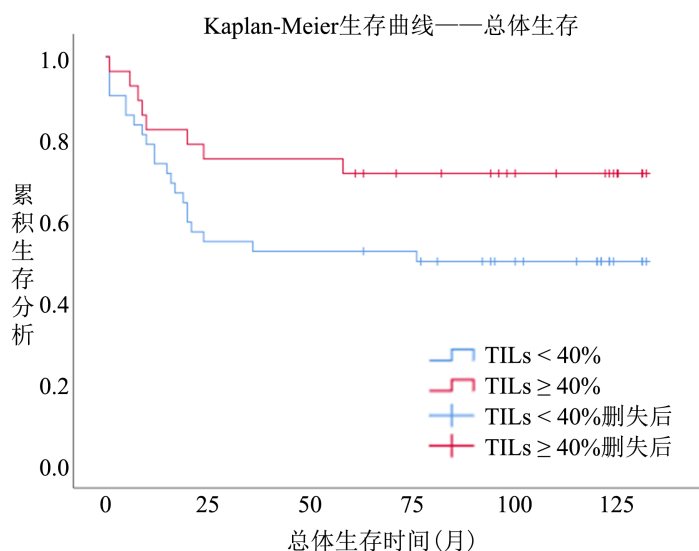


Figure 3. Influence of TILs ratio on OS

图 3. TILs 不同比例对 OS 的影响

b) TILs 比例对无病生存期(DFS)的影响。TILs < 40%，中位生存期为 55.5 个月；TILs ≥ 40%，中位生存期 97 个月， $p = 0.059$ 。见图 4。

3) EGFR 表达与 TILs 比例对预后的影响

a) EGFR 表达与 TILs 比例对总体生存期(OS)的影响。EGFR 非强阳性组，TILs < 40%组中位生存期为 36 个月，TILs ≥ 40%组中位生存期为 96 个月($p = 0.048$)，有统计学差异；EGFR 强阳性组，TILs < 40%组中位生存期为 98 个月，TILs ≥ 40%组中位生存期为 94 个月($p = 0.882$)。见图 5。

b) EGFR 表达与 TILs 比例对无病生存期(DFS)的影响。EGFR 非强阳性组，TILs < 40%组中位生存期为 24 个月，TILs ≥ 40%组中位生存期为 96 个月($p = 0.035$)，有统计学显著性差异；EGFR 强阳性组，TILs < 40%组中位生存期为 98 个月，TILs ≥ 40%组中位生存期为 94 个月($p = 0.992$)。见图 6。

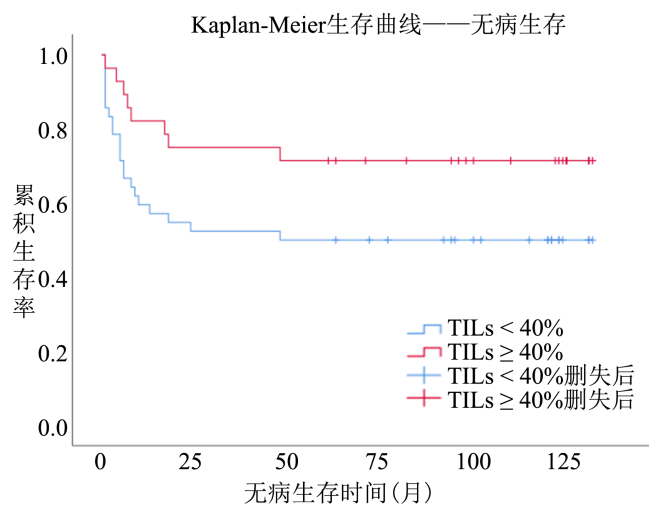


Figure 4. Influence of TILs ratio on DFS
图 4. TILs 不同比例对 DFS 的影响

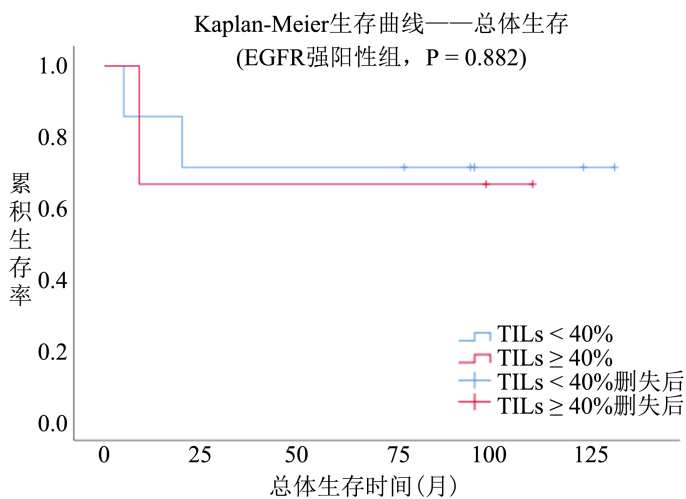
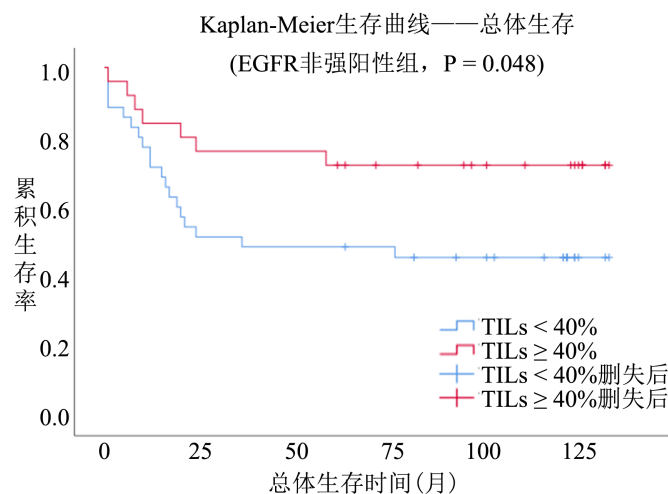


Figure 5. Influence of TILs ratio and EGFR expression on OS
图 5. EGFR 表达与 TILs 比例对 OS 的影响

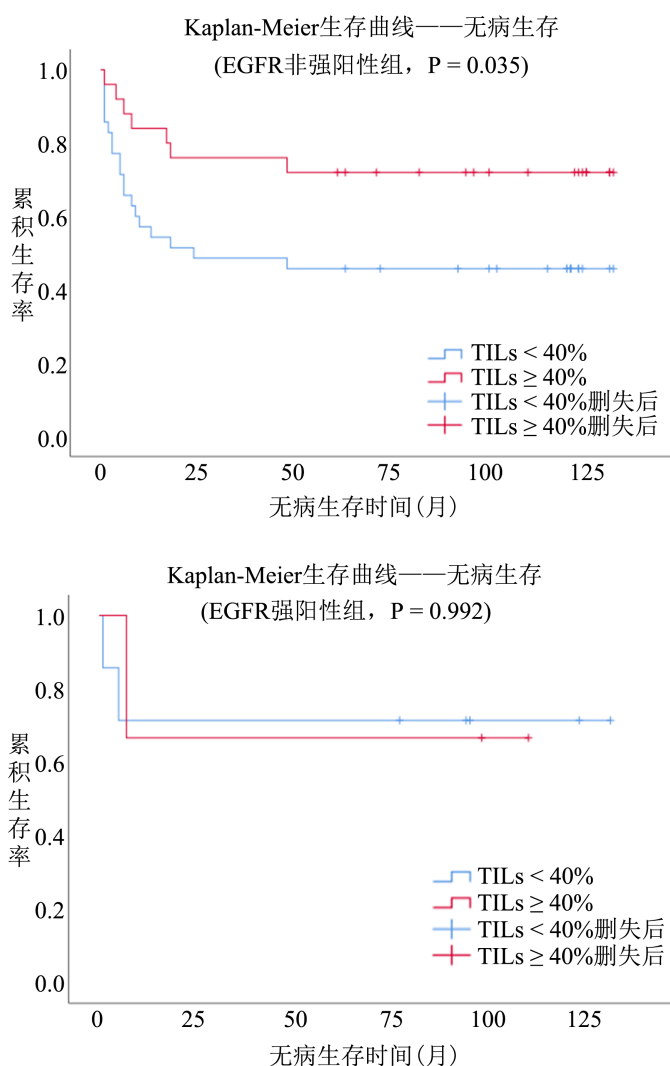


Figure 6. Influence of TILs ratio and EGFR expression on DFS
图 6. EGFR 表达与 TILs 比例对 DFS 的影响

4. 讨论

1) 基底样型乳腺癌主要为 ER、PR 和 HER2 阴性的三阴性乳腺癌(TNBC), 以 EGFR、CK5/6、CK14 和 CK17 表达阳性为特征。70%~80%的 TNBC 为基底样型[13]。O'Meara T 等人发现, TNBC 免疫调节 (Mmunomodulatory, IM)亚型 TILs 比例较高, 且以 CD8 表达阳性淋巴细胞为主, 组织学类型以髓样癌(伴有髓样特征的乳腺癌)为主[14]。笔者分析的 70 例 TNBC 中, 基底细胞样型 52 例(74%), 其中 22 例(42%)TILs \geq 40%; 导管型 15 例, 3 例(20%) TILs \geq 40%; 其他类型(鳞状细胞癌+髓样癌)共计 3 例, 均为 TILs < 40% ($p = 0.029$), 基底样亚型 TNBC TILs 比例更高, 和 O'MearaT 等的发现有所不同。

2) TILs 可以预测新辅助化疗的病理完全缓解率(pathological Complete Response, pCR)。GeparSixto 试验, 使用蒽环类 + 紫杉类药物 \pm 铂类进行化疗, TILs 预测 TNBC pCR 的结果: TILs \geq 60%组($n = 142$) pCR 为 59.9%、TILs < 60%组($n = 438$)只有 33.8% ($p < 0.001$) [15]。荟萃分析表明, 治疗前活检组织中 TILs 数量越多、新辅助化疗的 pCR 比例越高(OR = 3.93, 95% CI 3.26~4.73) [16]。肿瘤细胞坏死释放出肿瘤相关抗原, 触发针对肿瘤细胞的免疫应答反应, TILs 比例越高, 免疫应答越明显。TILs 比例越高的 TNBC,

化疗能诱导更强烈的免疫应答反应, 导致肿瘤细胞的坏死更为明显, 治疗疗效越好、患者生存期越长。因此, 组织病理学 TILs 计数, 可以作为 TNBC 综合治疗疗效的独立预测和预后指标, 高 TILs 计数患者受益于术前化疗。本组 70 例患者只有 1 例接受了术前化疗, 化疗前也没有对活检标本进行 TILs 计数, 值得在以后的工作中进行改进。

TILs 可以预测 TNBC 综合治疗后的生存效果。BIG02-98 试验中, 共有 256 例 TNBC 患者接受了基于蒽环类药物的化疗, 分析表明 TILs 和化疗疗效显著相关: TILs 的百分数每增加 10%, 乳腺癌复发和转移风险分别降低 17%和 15% [17]。对 III 期临床试验 ECOG-21971 和 ECOG-1199 的结果进行回顾性分析, 也得出了类似的结论: TILs 每增加 10%, 复发风险下降 14% ($p = 0.02$)、转移风险下降 18% ($p = 0.04$)、死亡风险下降 19% ($p = 0.01$) [18]。笔者以 40%为标准将 70 例 TNBC 进行分组, TILs 高比例组($\geq 40\%$, $n = 28$)治疗后中位无病生存时间(97 个月)要明显优于 TILs 低比例组($< 40\%$, $n = 42$) (55.5 个月) ($p = 0.059$)。TILs 高比例组($\geq 40\%$, $n = 28$)治疗后中位总体生存时间(97 个月)要优于 TILs 低比例组($< 40\%$, $n = 42$) (69.5 个月) ($p = 0.084$), 虽然差异没有达到统计学显著性, 但是较长生存趋势是比较明显的。由于样本数量较小($n = 70$), 无法按照 10%的阶梯进行分析, 计划以后补充数据后再进行验证。

3) TNBC 中 EGFR 的突变频率, 多数报道在 0%~11.4%之间, 随种族、检测方法不同而异, 类似于 NSCLC EGFR 在亚洲人(20%~50%)中的突变频率高于西方人(15%~20%) [19]。日本、欧洲、澳大利亚 TNBC 患者没有 EGFR 基因的激活突变, 韩国 TNBC 患者 EGFR 外显子 19、外显子 21 的激活突变频率 1%~2%, 中国人的突变频率高达 10%。除了 EGFR 激活突变外, 在 0%至 24%和 7%至 64%的 TNBC 中, 分别出现了 EGFR 扩增和高多样性(polysomy) [20]。Park 等人报道 EGFR 过度表达(2+或 3+)与 TNBC 的低分期显著相关, 但与其他临床病理变量或临床结果无关, 也不能预测患者的生存率[21]。本组结果与之类似: EGFR 过度表达比例 14.3% (10 例/70 例), EGFR 表达与否对 TNBC 患者 OS ($p = 0.882$)和 DFS ($p = 0.992$)影响有限。文献报道, 在乳腺癌中未发现 EGFR 过度表达与 EGFR 基因突变之间存在相关性[22]。笔者只使用 IHC 检查 EGFR 蛋白质表达的情况, 没有使用 FISH 检查基因扩增的情况, 因此在评估是否存在 EGFR 过度表达上存在一定的缺陷。

在细胞接触时, EGFR 可以通过胞吞作用, 从一个细胞转移到另一个细胞, 因此 EGFR 能够从癌细胞转移到 TILs, 导致 TNBC 细胞上 EGFR 水平下降, TILs 比例越高, 癌细胞 EGFR 表达越低; EGFR 下调还可诱导 PD-L1 在癌细胞上的表达降低, 降低 PD-L1/PD-1 通路对 T 细胞的免疫抑制作用, 从而提高免疫抑制剂在 TNBC 中的疗效[23]。我们的研究结果为此提供了佐证: EGFR 非强阳性表达的患者($n = 60$), TILs $\geq 40\%$ 组($n = 25$)治疗后中位无病生存时间(96 个月)和总生存时间(96 个月)均显著优于 TIL $< 40\%$ 组($n = 35$)的中位无病生存时间(24 个月)和总生存时间(36 个月) ($p = 0.035$ 和 $p = 0.048$)。对 EGFR 非强阳性的、高 TILs 计数的 TNBC 患者, 值得进行化疗联合免疫检测点治疗抑制剂的新辅助治疗的临床试验。邵志敏等人对中国 465 例原发性 TNBC 的相关资料进行了全面分析, 提出了 TNBC 的复旦分子分型: 雄激素受体型(Luminal Androgenreceptor, LAR)、免疫调节型(Immunomodulatory, IM)、基底样免疫抑制型(Basal-Like Immunosuppressed, BLIS)和间充质型(Mesenchymal, MES) [24]。随后, 进一步验证了基于复旦分子分型的靶向药物选择是 TNBC 精准治疗的重要依据[25]。笔者认为, EGFR 和 TILs 是 TNBC 治疗预后相关重要病理学参数, 针对 EGFR 非强阳性表达的患者设计化疗 + 免疫治疗的方案、针对 EGFR 过度表达设计 CAR-EGFR 细胞治疗的方案, 将为 TNBC 治疗带来新的飞跃。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E. and Jemal, A. (2021) Cancer Statistics, 2021. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71, 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>

- [2] Medina, M.A., Oza, G., Sharma, A., *et al.* (2020) Triple-Negative Breast Cancer: A Review of Conventional and Advanced Therapeutic Strategies. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **17**, Article No. 2078. <https://doi.org/10.3390/ijerph17062078>
- [3] Al-Mahmood, S., Sapiezynski, J., Garbuzenko, O.B. and Minko, T. (2018) Metastatic and Triple-Negative Breast Cancer: Challenges and Treatment Options. *Drug Delivery and Translational Research*, **8**, 1483-1507. <https://doi.org/10.1007/s13346-018-0551-3>
- [4] Kim, A., Jang, M.H., Lee, S.J. and Bae, Y.K. (2017) Mutations of the Epidermal Growth Factor Receptor Gene in Triple-Negative Breast Cancer. *Journal of Breast Cancer*, **20**, 150-159. <https://doi.org/10.4048/jbc.2017.20.2.150>
- [5] Krishnamurti, U., Wetherilt, C.S., Yang, J., *et al.* (2017) Tumor-Infiltrating Lymphocytes Are Significantly Associated with Better Overall Survival and Disease-Free Survival in Triple-Negative but Not Estrogen Receptor-Positive Breast Cancers. *Human Pathology*, **64**, 7-12. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.01.004>
- [6] El Bairi, K., Haynes, H.R., Blackley, E., *et al.* (2021) The Tale of TILs in Breast Cancer: A Report from the International Immuno-Oncology Biomarker Working Group. *npj Breast Cancer*, **7**, 150.
- [7] Liu, Y., Zhou, Y., Huang, K.H., *et al.* (2019) EGFR-Specific CAR-T Cells Trigger Cell Lysis in EGFR-Positive TNBC. *Aging*, **11**, 11054-11072. <https://doi.org/10.18632/aging.102510>
- [8] Zhang, L., Liu, F.F., Fu, L., *et al.* (2016) Significance and Evaluation of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer. *Chinese Journal of Pathology*, **45**, 282-284.
- [9] AiErken, N., Shi, H.J., Zhou, Y., Shao, N., Zhang, J., Shi, Y., *et al.* (2017) High PD-L1 Expression Is Closely Associated with Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Leads to Good Clinical Outcomes in Chinese Triple Negative Breast Cancer Patients. *International Journal of Biological Sciences*, **13**, 1172-1179. <https://doi.org/10.7150/ijbs.20868>
- [10] Leon-Ferre, R.A., Polley, M.Y., Liu, H., Gilbert, J.A., Cafourek, V., Hillman, D.W., *et al.* (2018) Impact of Histopathology, Tumor-Infiltrating Lymphocytes, and Adjuvant Chemotherapy on Prognosis of Triple-Negative Breast Cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, **167**, 89-99. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4499-7>
- [11] Byun, K.D., Hwang, H.J., Park, K.J., Kim, M.C., Cho, S.H., Ju, M.H., *et al.* (2018) T-Cell Immunoglobulin Mucin 3 Expression on Tumor Infiltrating Lymphocytes as a Positive Prognosticator in Triple-Negative Breast Cancer. *Journal of Breast Cancer*, **21**, 406-414. <https://doi.org/10.4048/jbc.2018.21.e61>
- [12] Aboushousha, T., Hammam, O., Safwat, G., *et al.* (2018) Differential Expression of RAGE, EGFR and Ki-67 in Primary Tumors and Lymph Node Deposits of Breast Carcinoma. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **19**, 2269-2277.
- [13] Dass, S.A., Tan, K.L., SelvaRajan, R., *et al.* (2021) Triple Negative Breast Cancer: A Review of Present and Future Diagnostic Modalities. *Medicina*, **57**, Article No. 62. <https://doi.org/10.3390/medicina57010062>
- [14] O'Meara, T., Safonov, A., Casadevall, D., *et al.* (2019) Immune Microenvironment of Triple-Negative Breast Cancer in African-American and Caucasian Women. *Breast Cancer Research and Treatment*, **175**, 247-259. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05156-5>
- [15] Denkert, C., Minckwitz, G., Brasen, J.A., *et al.* (2015) 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. *Journal of Clinical Oncology*, **33**, 983-991. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.1967>
- [16] García-Tejido, P., Cabal, M.L., Fernández, I.P., *et al.* (2016) Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple Negative Breast Cancer: The Future of Immune Targeting. *Clinical Medicine Insights: Oncology*, **10**, 31-39. <https://doi.org/10.4137/CMO.S34540>
- [17] Loi, S., Sirtaine, N., Piette, F., *et al.* (2013) Prognostic and Predictive Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in a Phase III Randomized Adjuvant Breast Cancer Trial in Node-Positive Breast Cancer Comparing the Addition of Docetaxel to Doxorubicin with Doxorubicin-Based Chemotherapy: BIG 02-98. *Journal of Clinical Oncology*, **31**, 860-867. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.41.0902>
- [18] Adams, S., Gray, R.J., Demaria, S., *et al.* (2014) Prognostic Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple Negative Breast Cancers from Two Phase III Randomized Adjuvant Breast Cancer Trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *Journal of Clinical Oncology*, **32**, 2959-2967. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.55.0491>
- [19] Cheng, L., Alexander, R.E., Maclennan, G.T., *et al.* (2012) Molecular Pathology of Lung Cancer: Key to Personalized Medicine. *Modern Pathology*, **25**, 347-369. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2011.215>
- [20] Nakai, K., Hung, M.C. and Yamaguchi, H. (2016) A Perspective on Anti-EGFR Therapies Targeting Triple-Negative Breast Cancer. *American Journal of Cancer Research*, **6**, 1609-1623.
- [21] Park, H.S., Jang, M.H., Kim, E.J., *et al.* (2014) High EGFR Gene Copy Number Predicts Poor Outcome in Triple-Negative Breast Cancer. *Modern Pathology*, **27**, 1212-1222. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.251>
- [22] Teng, Y.H., Tan, W.J., Thike, A.A., *et al.* (2011) Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Gene in

Triple Negative Breast Cancer: Possible Implications for Targeted Therapy. *Breast Cancer Research*, **13**, Article No. R35. <https://doi.org/10.1186/bcr2857>

- [23] Li, Z., Qiu, Y., Lu, W., *et al.* (2018) Immunotherapeutic Interventions of Triple Negative Breast Cancer. *Journal of Translational Medicine*, **16**, Article No. 147. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1514-7>
- [24] Jiang, Y.Z., Ma, D., Suo, C., *et al.* (2019) Genomic and Transcriptomic Landscape of Triple-Negative Breast Cancers: Subtypes and Treatment Strategies. *Cancer Cell*, **35**, 428-440.E5.
- [25] Wang, L., Lang, G.T., Xue, M.Z., *et al.* (2020) Dissecting the Heterogeneity of the Alternative Polyadenylation Profiles in Triple-Negative Breast Cancers. *Theranostics*, **10**, 10531-10547. <https://doi.org/10.7150/thno.40944>