

· 综述 ·

肿瘤特异性 CD8⁺ T 细胞在三阴性乳腺癌免疫治疗中的应用

王梦川 吴爱国

【摘要】 三阴性乳腺癌(TNBC)是 ER、PR、HER-2 表达均为阴性的一类乳腺癌,临床上常规的治疗手段包括手术、放射治疗及化疗。肿瘤的免疫治疗是目前的研究热点之一,其中起重要作用的是肿瘤特异性 CD8⁺ T 细胞。在基础研究方面,CD8⁺ T 细胞在 TNBC 的过继性免疫治疗和肿瘤疫苗领域均有所应用。在临床研究方面,肿瘤浸润 CD8⁺ T 细胞与 TNBC 患者的预后相关,并且,目前已开展的程序性细胞死亡蛋白 1(PD-1)/程序性细胞死亡蛋白 1 配体(PD-L1)抑制剂亦与肿瘤特异性 CD8⁺ T 细胞的活化调控机制有关。因此,笔者就肿瘤特异性 CD8⁺ T 细胞在三阴性乳腺癌免疫治疗中的应用进行简要的综述。

【关键词】 乳腺肿瘤; CD8 阳性 T 淋巴细胞; 免疫疗法

【中图分类号】 R737.9

【文献标志码】 A

根据 ER、PR 及 HER-2 的表达情况,可将乳腺癌分为 5 种亚型,分别是管腔 A 型(luminal A)、管腔 B 型(luminal B)、管腔 B HER-2(+)型(luminal B HER-2 positive)、HER-2 过表达型(HER-2-enriched)和三阴性型(triple-negative breast cancer, TNBC)^[1]。其中,TNBC 患者占乳腺癌全部患者比例的 10%~17%,其临床特点是癌细胞 ER、PR 和 HER-2 表达均为阴性,患者发病年龄偏低,疾病进展快且较早出现内脏转移^[2]。目前,对于可手术切除的 TNBC,手术联合放化疗是常规治疗手段,而对于转移性 TNBC 尚无有效的治疗手段,多学科综合治疗可能是延长患者生存期的方法之一^[3]。

根据最新的转录组学研究分类可将 TNBC 分为 6 种亚型,分别是基底 1 型(basal-like 1)、基底 2 型(basal-like 2)、免疫调节型(immunomodulatory)、间质型(mesenchymal)、间质干细胞型(mesenchymal stem-like)和管腔雄激素受体型(luminal androgen receptor)^[4]。在上述各亚型中,免疫调节型的患者具有相对好的预后,可能与体内癌细胞的免疫应答基因被激活有关^[5]。目前,针对 TNBC 的免疫治疗是学者们关注的热点之一,肿瘤特异性 T 细胞又是研究的重中之重,且部分临床试验已取得了令人瞩目的效果。依据不同的功能分类,肿瘤特异性 T 细胞又可进一步分为 CD8⁺细胞毒性 T 细胞、CD4⁺辅助 T 细胞和 CD4⁺调节 T 细胞^[5,6]。笔者将近年来肿瘤特异性 CD8⁺ T 细胞在 TNBC 研究中的应用作一简要的综述。

一、肿瘤特异性 CD8⁺ T 细胞的免疫效应概述

在 TNBC 细胞的生物学行为中,免疫系统扮演了双重角色——促进肿瘤生长和清除肿瘤。这看似矛盾的两方面实

际上包含了不同细胞之间的相互作用,这些细胞包括肿瘤细胞、免疫细胞和肿瘤间质细胞等^[7]。

在体内环境下,肿瘤细胞与免疫细胞之间的关系通常经历 3 个时期:清除期(elimination)、平衡期(equilibrium)和逃逸期(escape)。在清除期,先天性免疫首先发挥作用,由巨噬细胞和自然杀伤细胞引起急性炎症反应,随后获得性免疫进一步起效,包括树突状细胞捕获肿瘤抗原并将其递呈给初始 CD8⁺ T 细胞,后者再转化为肿瘤特异性 CD8⁺ T 细胞并进入肿瘤微环境中靶向杀伤肿瘤细胞,此阶段肿瘤细胞主要被免疫细胞所“清除”。在平衡期,未被清除的肿瘤细胞发生突变,例如不表达主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) I 类分子、共刺激信号分子和隐藏肿瘤抗原,从而不被之前活化的 CD8⁺ T 细胞识别,并且,肿瘤细胞还可招募调节 T 细胞以抑制肿瘤特异性 CD8⁺ T 细胞的靶向杀伤作用,经历上述过程后炎症反应从急性期进入慢性期,肿瘤细胞与免疫细胞亦处于相对“平衡”的阶段。在逃逸期,肿瘤细胞通过自身突变以及间质细胞的帮助,从肿瘤特异性 CD8⁺ T 细胞的作用范围内“逃逸”,从而导致肿瘤的局部扩散和远处转移^[5]。

正因为肿瘤细胞具有非常强的免疫逃逸能力,体内环境下由初始 CD8⁺ T 细胞转化而来的肿瘤特异性 CD8⁺ T 细胞并不能完全杀灭肿瘤细胞。因此,学者们希望通过各种方式获得靶向杀伤能力更强的 CD8⁺ T 细胞。

二、CD8⁺ T 细胞与 TNBC 过继性免疫治疗研究

过继性免疫治疗的原理是采集人体的免疫细胞,经体外改造和扩增后再输注回人体发挥抗肿瘤作用^[6]。过继性免疫治疗的效应细胞包括 CD8⁺ T 细胞、自然杀伤细胞和巨噬细胞等,目前常用的效应细胞是 CD8⁺ T 细胞^[8]。体外获得肿瘤特异性 CD8⁺ T 细胞的方法主要有 2 类:一类是与肿瘤抗原接触后筛选出具有靶向识别能力的 CD8⁺ T 细胞;另一类是采用各种方法直接改变 CD8⁺ T 细胞受体(T-cell

receptor, TCR) 的表达序列,使其靶向识别肿瘤抗原,即嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)T 细胞^[8]。

依据第一类方法,Harao 等^[8]使用一种针对 4-1BB/CD137 蛋白的抗体 urelumab,可刺激 TNBC 瘤体内 4-1BB/CD137 高表达的 CD8⁺ T 细胞活化,从而靶向杀伤已发生基因突变的 TNBC 细胞,而对正常组织细胞无杀伤作用。Chandra 等^[9]发现冷冻消融加上姜黄素可激活识别肿瘤抗原的 CD8⁺ T 细胞,这些 CD8⁺ T 细胞可显著抑制 BALB/c 小鼠体内 4T1 细胞(一种来源于 BALB/c 小鼠自发性乳腺肿瘤的 TNBC 细胞系)的生长。另外,与肿瘤抗原接触后筛选肿瘤特异性 CD8⁺ T 细胞的方法在黑色素瘤的临床治疗方面已取得了成果,而在实体瘤(包括 TNBC)中的研究尚未广泛开展,其中一个主要原因是筛选出的 CD8⁺ T 细胞进入体循环后,并不能直接靶向定居于实体瘤内,从而大大降低 CD8⁺ T 细胞的抗肿瘤效应。因此,学者们正在开展相关研究试图克服这一问题,其中一个突破口是将黑色素瘤治疗的成功经验应用到实体瘤^[10]。例如,携带有针对黑色素瘤 MAGE-C2 (MC2)表位的 TCR 序列 CD8⁺ T 细胞能有效杀伤黑色素瘤细胞,Kunert 等^[10]将这一效应应用至 TNBC 免疫治疗研究:他们先用氮胞苷和丙戊酸预处理 TNBC 细胞,使其 MC2 表位表达上调,再将 CD8⁺ T 细胞作用于 TNBC 细胞,结果发现其中一种 CD8⁺ T 细胞的 TCR 序列能特异性靶向识别 TNBC 细胞的 MC2 表位,从而能有效杀伤癌细胞但不损伤正常的组织细胞。

如前所述,除了筛选靶向识别肿瘤抗原的 CD8⁺ T 细胞,过继性免疫治疗的另一应用是针对不同肿瘤抗原建立 CAR-T 细胞,从而达到靶向杀伤癌细胞的目的。例如,叶酸 α 受体(folate receptor- α , FR α)和间皮素均可作为 TNBC 的理想标志物,Song 等^[11]针对 FR α 构建出 CAR-T 细胞,可在体外环境下特异性杀伤 FR α 阳性 TNBC 细胞,同时亦能显著抑制小鼠体内 FR α 阳性 TNBC MDA-MB-231 细胞的成瘤速度。Tchou 等^[12]设计出针对间皮素的 CAR-T 细胞,经检测发现,体外条件下 CAR-T 细胞靶向杀伤 TNBC 细胞的有效率为 31.7%,而初始 CD8⁺ T 细胞的有效率仅为 8.7%。当然,并非所有的肿瘤抗原均可用于设计 CAR-T 细胞,而需满足如下 3 个条件:(1)该抗原属于细胞膜蛋白;(2)该抗原在肿瘤细胞中高度表达;(3)该抗原在正常组织细胞不表达或表达极低。通常前两个条件容易满足,但不一定符合第 3 个条件,如此设计出的 CAR-T 细胞将有可能杀伤表达该抗原的正常组织细胞,从而造成不同程度的不良反应^[13]。

三、肿瘤疫苗对 CD8⁺ T 细胞的调控作用

肿瘤疫苗的作用机制是利用疫苗刺激抗原递呈细胞(antigen-presenting cells, APC),后者会将肿瘤抗原递呈给效应细胞(CD8⁺ T 细胞、T 辅助细胞等),其中 CD8⁺ T 细胞可直接发挥抗肿瘤效应。Zhang 等^[14]从患者的外周血单核细胞中提取 APC,再将 APC 与 MDA-MB-231 细胞进行电熔以制备疫苗,该融合疫苗在体外条件下可诱导肿瘤特异性 CD8⁺

T 细胞,靶向杀伤 MDA-MB-231 细胞。与此类似,Paret 等^[15]根据 53% 的 TNBC 患者癌细胞表达 CXorf61 蛋白这一特点,构建 CXorf61 RNA 编码逆转录病毒并转染树突状细胞,再将其与人 CD8⁺ T 细胞共培养可获得特异性识别 CXorf6166-74 表位的 CD8⁺ T 细胞;并且,他们继续用 CXorf61 RNA 编码逆转录病毒接种于人白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)-A * 02 转基因小鼠,在小鼠体内亦获得 CXorf61 特异性 T 细胞,并进一步克隆出针对 CXorf61 蛋白的 HLA-A * 0201 限制性识别表位(CXorf6166-74 和 CXorf6179-87)。

事实上,除了上述研究以外,还可通过向实验动物接种疫苗从而在体内条件下获得肿瘤特异性 CD8⁺ T 细胞。例如,肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体受体 2(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor 2, TRAIL-R2)在实体瘤细胞广泛表达,通过携带 TRAIL-R2 的 DNA 质粒构建疫苗并输入 BALB/c 小鼠体内,可获得 TRAIL-R2 特异性 T 细胞,进而靶向杀伤 TRAIL-R2 高表达的 TNBC 细胞^[16]。在 C57BL/6 小鼠负瘤模型中,采用共刺激因子 CD137 激动剂和免疫检查点(immune checkpoint)抗体联合放射治疗可诱导肿瘤特异性 CD8⁺ T 细胞的活化,这些 CD8⁺ T 细胞的共同特点是在佛波醇 12-肉豆蔻酸酯 13-乙酸酯(phorbol 12-myristate 13-acetate, PMA)和离子霉素的刺激下,可表达 Tim-3、granzyme B 和 Ki67,并分泌 γ 干扰素以增强抗肿瘤效应^[17]。

四、肿瘤浸润 CD8⁺ T 细胞与 TNBC 患者的预后

肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)是指浸润于肿瘤组织中的淋巴细胞。已有研究证实,TILs 与 TNBC 患者的预后具有相关性^[18]。目前临床研究的趋势是将 TILs 进一步分为不同亚组,以观察这些亚组的细胞数量或比例与患者预后的关系。这些亚组包括 CD8⁺ T 细胞、CD4⁺ 辅助 T 细胞和 CD4⁺ 调节 T 细胞等,且超过 60% 的 TNBC 淋巴细胞浸润是以 CD8⁺ T 细胞为主^[19]。一篇 Meta 分析发现 TILs 与 TNBC 患者的 DFS 和 OS 具有正相关性,而进一步分析可知,CD8⁺ T 细胞的数量与患者 DFS 也具有正相关性^[20]。

对于不同分期的 TNBC 患者,肿瘤浸润 CD8⁺ T 细胞具有相似的预后作用(表 1)^[21-26]。Miyashita 等^[21]观察了 131 例接受新辅助化疗的 TNBC 患者,发现肿瘤浸润 CD8⁺ T 细胞数量较高预示着患者有更长的无复发生存期和乳腺癌特异性生存期,并且 CD8⁺ T 细胞/调节 T 细胞数比例亦能预示患者的无复发生存期。Asano 等^[22]观察了该院 2007—2013 年 177 例早期可切除的乳腺癌患者标本,结果发现 TNBC 患者的肿瘤浸润 CD8⁺ T 细胞/调节 T 细胞比例较其他类型的乳腺癌患者高,且这类患者在接受新辅助化疗后更易获得病理上的完全缓解。同样,Mella 等^[23]观察了 197 例患者的肿瘤标本,发现肿瘤浸润 CD8⁺ T 细胞数量升高预示着 TNBC 患者有更长的疾病特异性生存期;而对于淋巴结阴性的 TNBC 患者,CD8⁺ T 细胞数量与患者的 OS 和 DFS 具有正相关性^[24]。

表 1 近年关于肿瘤浸润 CD8⁺T 细胞与三阴性乳腺癌患者预后的临床研究

第一作者	发表时间	国别	观察对象	例数	观测指标	效应指标
Miyashita ^[21]	2015 年	日本	接受新辅助化疗的三阴性乳腺癌患者	131	肿瘤浸润 CD8 ⁺ T 细胞数量 CD8 ⁺ T/调节 T 细胞比例	RFS、BCSS
Asano ^[22]	2016 年	日本	接受新辅助化疗的早期乳腺癌患者	177	肿瘤浸润 CD8 ⁺ T/调节 T 细胞比例	pCR
Mella ^[23]	2015 年	芬兰	接受初始治疗的乳腺癌患者	197 ^a	肿瘤浸润 CD8 ⁺ T 细胞数量	肿瘤增殖指数、DSS
Chen ^[24]	2014 年	中国	淋巴结阴性的乳腺癌患者	332 ^b	肿瘤浸润 CD8 ⁺ T 细胞数量	DFS、OS
Ali ^[26]	2014 年	英国	乳腺癌患者	12 439	肿瘤浸润 CD8 ⁺ T 细胞数量	BCSM
Liu ^[25]	2012 年	加拿大	早期浸润性基底细胞癌患者	3 392	瘤体内 CD8 ⁺ T 细胞浸润 肿瘤间质 CD8 ⁺ T 细胞浸润	BCSS

注:RFS 指无复发生存期;BCSS 指乳腺癌特异性生存期;DSS 指疾病特异性生存期;BCSM 指乳腺癌特异性死亡率;^a 包括 95 例三阴性乳腺癌患者,

^b 包括 50 例三阴性乳腺癌患者

根据 CD8⁺ T 细胞在肿瘤组织中的浸润范围,将肿瘤浸润 CD8⁺ T 细胞进一步分为 2 类,包括肿瘤浸润 CD8⁺ T 细胞和肿瘤间质浸润 CD8⁺ T 细胞,而前者可以更加准确地预测患者的预后。Liu 等^[25]比较了瘤体内和肿瘤间质内 CD8⁺ T 细胞的浸润情况,发现前者与患者较好的疾病特异性生存期相关,而后者则无明显相关性。另一项研究亦证实,瘤体内 CD8⁺ T 细胞浸润预示着 TNBC 患者疾病特异性病死率下降 28%,而肿瘤间质内 CD8⁺ T 细胞浸润预示患者的疾病特异性病死率仅下降 21%^[26]。

五、CD8⁺ T 细胞与免疫检查点抑制剂的临床试验研究

程序性细胞死亡蛋白 1(programmed cell death protein 1, PD-1)及程序性细胞死亡蛋白 1 配体(programmed cell death ligand 1, PD-L1),存在于 APC 和 CD8⁺ T 细胞表面,两者结合后可抑制 CD8⁺ T 细胞的增殖,从而抑制 CD8⁺ T 细胞介导的免疫应答。目前,PD-1/PD-L1 抑制剂是肿瘤免疫治疗的研究热点之一。有研究证实,TNBC 细胞同样表达 PD-L1,且其表达水平与肿瘤浸润 CD8⁺ T 细胞的数量具有一致性,因此,针对这类 TNBC 患者 PD-L1 抑制剂的治疗效果更好^[27]。另一项研究表明,采用 PD-1 抑制剂 pembrolizumab 治疗转移性 TNBC 可使该类患者的 6 个月无进展生存率达 23.3%,而接受 PD-L1 抑制剂 MPDL3280A 治疗的 TNBC 患者,其 6 个月无进展生存率可达 27%^[28]。未来将会有更多的免疫检查点抑制剂用于临床试验,包括作用于 PD-1/PD-L1 和 T 淋巴细胞抗原 4(T-lymphocyte antigen 4,CTLA-4)受体等,其临床治疗效果也值得期待^[28-29]。

六、结语

免疫治疗是目前 TNBC 治疗的研究热点,而肿瘤特异性 CD8⁺ T 细胞在肿瘤疫苗、CAR-T 细胞制备和免疫检查点抑制剂的应用方面均发挥着重要作用。当然,CD8⁺ T 细胞靶向治疗并非完美,仍然有很多问题亟待解决,例如,针对肿瘤抗原的 CD8⁺ T 细胞也可能攻击携带有该抗原的正常组织细胞,从而造成不同程度的不良反应。如何筛选更具有特异性的肿瘤抗原学者们面临的一个问题。其次,部分肿瘤抗原并非持续表达,而是会随着肿瘤细胞的突变而变化,一旦这些抗原发生变化,原先可以靶向识别该抗原的 CD8⁺ T 细胞

可能不再识别肿瘤细胞,从而造成癌细胞的逃逸。最后,瘤体内肿瘤浸润 CD8⁺ T 细胞的存在预示患者有较好的预后,这些 CD8⁺ T 细胞的抗肿瘤作用机制亦需要进一步研究。虽然目前还面临着许多的未知因素,但是在不久的将来,基于肿瘤特异性 CD8⁺ T 细胞的免疫研究可能为 TNBC 患者的临床治疗提供新的途径和选择。

参 考 文 献

- [1] Llombart-Cussac A, Cortés J, Paré L, et al. HER2-enriched subtype as a predictor of pathological complete response following trastuzumab and lapatinib without chemotherapy in early-stage HER2-positive breast cancer (PAMELA): an open-label, single-group, multicentre, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(4): 545-554.
- [2] Shu S, Lin CY, He HH, et al. Response and resistance to BET bromodomain inhibitors in triple-negative breast cancer[J]. *Nature*, 2016, 529(7586): 413-417.
- [3] Rugo HS, Olopade OI, DeMichele A, et al. Adaptive randomization of veliparib-carboplatin treatment in breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(1): 23-34.
- [4] Mayer IA, Abramson VG, Lehmann BD, et al. New strategies for triple-negative breast cancer--deciphering the heterogeneity[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(4): 782-790.
- [5] Cimino-Mathews A, Foote JB, Emens LA. Immune targeting in breast cancer[J]. *Oncology*, 2015, 29(5): 375-385.
- [6] Yeong J, Thike AA, Lim JC, et al. Higher densities of Foxp3 + regulatory T cells are associated with better prognosis in triple-negative breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2017, 163(1): 21-35.
- [7] Cecil DL, Slota M, O'Meara MM, et al. Immunization against HIF-1 α inhibits the growth of basal mammary tumors and targets mammary stem cells in vivo[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(13): 3396-3404.
- [8] Harao M, Forget MA, Roszik J, et al. 4-1BB-enhanced expansion of CD8⁺ TIL from triple-negative breast cancer unveils mutation-specific CD8⁺ T cells[J]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5(6): 439-445.
- [9] Chandra D, Jahangir A, Cornelis F, et al. Cryoablation and Meriva have strong therapeutic effect on triple-negative breast cancer[J]. *Oncoimmunology*, 2015, 5(1): e1049802.
- [10] Kunert A, van Brakel M. MAGE-C2-specific TCRs combined with

- epigenetic drug-enhanced antigenicity yield robust and tumor-selective T cell responses[J]. *J Immunol*, 2016, 197(6): 2541-2552.
- [11] Song DG, Ye Q, Poussin M, et al. Effective adoptive immunotherapy of triple-negative breast cancer by folate receptor- α redirected CAR T cells is influenced by surface antigen expression level[J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 56.
- [12] Tchou J, Wang LC, Selven B, et al. Mesothelin, a novel immunotherapy target for triple negative breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 133(2): 799-804.
- [13] Balakrishnan A, Goodpaster T, Randolph-Habecker J, et al. Analysis of ROR1 protein expression in human cancer and normal tissues[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(12): 3061-3071.
- [14] Zhang P, Yi S, Li X, et al. Preparation of triple-negative breast cancer vaccine through electrofusion with day-3 dendritic cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e102197.
- [15] Paret C, Simon P, Vormbrock K, et al. CXorf61 is a target for T cell based immunotherapy of triple-negative breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(28): 25 356-25 367.
- [16] Piechocki MP, Wu GS, Jones RF, et al. Induction of proapoptotic antibodies to triple-negative breast cancer by vaccination with TRAIL death receptor DR5 DNA[J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(11): 2562-2572.
- [17] Verbrugge I, Hagekyriakou J, Sharp LL, et al. Radiotherapy increases the permissiveness of established mammary tumors to rejection by immunomodulatory antibodies[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(13): 3163-3174.
- [18] Gujam FJ, Edwards J, Mohammed ZM, et al. The relationship between the tumour stroma percentage, clinicopathological characteristics and outcome in patients with operable ductal breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(1): 157-165.
- [19] Stanton SE, Disis ML. Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2016, 4: 59.
- [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] Miyashita M, Sasano H, Tamaki K, et al. Prognostic significance of tumor-infiltrating CD8⁺ and FOXP3⁺ lymphocytes in residual tumors and alterations in these parameters after neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study[J]. *Breast Cancer Res*, 2015, 17: 124.
- [22] 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): 845-854.
- [23] Mella M, Kauppila JH, Karihtala P, et al. Tumor infiltrating CD8⁺ T lymphocyte count is independent of tumor TLR9 status in treatment naive triple negative breast cancer and renal cell carcinoma[J]. *Oncoimmunology*, 2015, 4(6): e1002726.
- [24] 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.
- [25] Liu S, Lachapelle J, Leung S, et al. CD8⁺ lymphocyte infiltration is an independent favorable prognostic indicator in basal-like breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*, 2012, 14(2): R48.
- [26] Ali HR, Provenzano E, Dawson SJ, et al. Association between CD8⁺ T-cell infiltration and breast cancer survival in 12,439 patients[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(8): 1536-1543.
- [27] Mittendorf EA, Philips AV, Meric-Bernstam F, et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(4): 361-370.
- [28] Matsumoto H, Koo SL, Dent R, et al. Role of inflammatory infiltrates in triple negative breast cancer[J]. *J Clin Pathol*, 2015, 68(7): 506-510.
- [29] 张欢, 吴斌. 乳腺癌免疫治疗的研究进展[J/CD]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2015, 9(4): 264-269.

(收稿日期:2017-05-20)

(本文编辑:刘军兰)

王梦川, 吴爱国. 肿瘤特异性 CD8⁺ T 细胞在三阴性乳腺癌免疫治疗中的应用[J/CD]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2017, 11(5): 292-295.