

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202103299

· 咽喉疾病专栏 ·

肿瘤浸润 T 淋巴细胞对喉鳞状细胞癌 预后评估作用的研究进展

郝晓龙¹, 王斌全²

(1. 山西医科大学第一临床医学院, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学第一医院耳鼻咽喉头颈外科, 山西 太原 030001)

摘要: 喉鳞状细胞癌(LSCC)是常见的头颈部恶性肿瘤之一,近年来发病率有逐渐增长的趋势,但患者5年生存率并无上升趋势,亟需更加稳定有效的预后评估指标来指导治疗、判断预后。肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)是一种存在于肿瘤组织内部具有高度异质性的淋巴细胞,以T淋巴细胞为主,在宿主抗原特异性肿瘤免疫应答中发挥关键作用。多项研究表明,TILs与LSCC患者预后密切相关。本文对TILs的一般特征、评估方法及肿瘤浸润T淋巴细胞对LSCC预后判断价值的研究进展进行综述。

关键词: 喉鳞状细胞癌; 肿瘤浸润淋巴细胞; 预后价值

中图分类号: R739.65

Research progress on the role of tumor infiltrating T lymphocytes in the prognostic evaluation of laryngeal squamous cell carcinoma

HAO Xiaolong¹, WANG Binquan²

(1. *The First Clinical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China*; 2. *Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China*)

Abstract: Laryngeal squamous cell carcinoma (LSCC) is one of the common malignant tumors of the head and neck. In recent years, the incidence of the disease has been increasing gradually, but the 5-year survival rate of patients has not increased. There is an urgent need for more stable and effective prognostic evaluation indicators to guide treatment and predict prognosis. Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) are highly heterogeneous lymphocytes in tumor tissues, mainly T lymphocytes, which play a key role in host antigen-specific tumor immune response. A number of studies have shown that TILs are closely related to the prognosis of the patients LSCC. In this paper, the general characteristics, evaluation methods of TILs and the prognostic value of TILs in LSCC were reviewed.

Keywords: Laryngeal squamous cell carcinoma; Tumor-infiltrating lymphocytes; Prognostic value

喉癌是头颈部常见恶性肿瘤之一,占全身恶性肿瘤的1%~5%、96%~98%为喉鳞状细胞癌(laryngeal squamous cell carcinoma, LSCC)^[1]。2018年全球新发喉癌177 422例(1.0%),死亡94 771例(1.0%)^[2]。肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)最早由Klein于1976年报道,主要成分为肿瘤浸润T淋巴细胞,随后的研究显示TILs与多种实体肿瘤(包括LSCC)的进展相关,其浸润程度与患者预后相关^[3]。本文就TILs一般特

征、TILs评估方法及肿瘤浸润T淋巴细胞对LSCC的预后评估价值进行综述。

1 TILs一般特征

TILs是指浸润在肿瘤组织中的淋巴细胞群,是肿瘤微环境的重要组成部分,由几种不同的淋巴细胞亚群组成,包括T细胞、B细胞、树突状细胞、NK细胞和NKT细胞等。TILs在肿瘤的清除、平衡和逃

第一作者简介:郝晓龙,男,在读硕士研究生,住院医师。
通信作者:王斌全,Email: wbq_xy@126.com

逸 3 个阶段中有至关重要的作用。LSCC 中的 TILs 能产生包括细胞因子、趋化因子和生长因子等小分子,这些因子可以促进抗原提呈,杀伤肿瘤细胞,从而参与肿瘤细胞识别与清除,也可以促进癌变,并协助肿瘤侵袭和转移^[4]。此外,鳞状细胞癌本身也可以过表达,具有促炎、促血管生成和免疫调节活性的细胞因子,介导免疫耐受,造成免疫逃逸。肿瘤细胞和 TILs 之间的相互作用不仅影响疾病的发生和发展,而且与患者预后密切相关^[5]。

2 TILs 评估方法

TILs 的评估最早在 19 世纪 80 年代被开发出来,Wolf 等^[6]使用特定 T 细胞的单克隆抗体对头颈鳞状细胞癌(head and neck squamous cell cancer, HNSCC)特定淋巴细胞亚群进行了研究。组织切片由丙酮固定,对肿瘤基质和肿瘤实质均进行了浸润评估。对于每个淋巴细胞亚群,将基质或实质的浸润程度记录为每个高倍视野的平均细胞数。由于该项研究随访时间较短(平均 9.5 个月),病例数较少(40 例)且肿瘤部位异质等原因,其结论与现今主流认识有所不同。Snyderman 等^[7]使用了基于流式细胞学的荧光激活细胞计数对 26 例 HNSCC 进行了分析,得出的结果与使用免疫组织学技术获得的结果吻合,表明使用流式细胞学技术同样可以对 TILs 进行有效的分离与分析。

国际肿瘤免疫学生物预测标记物工作组于 2017 年引入的最新指南已成为评估不同癌症中 TILs 的一种简单且经济高效的方法^[8]。由于它在观察者之间的高度共识,因此可以作为评估 TILs 的标准方法。它已被证明是具有良好重现性的不同 HNSCC 部位研究的有前景的预后工具^[9-10]。提议的方法将诊断性 HE 染色的癌切片用于以百分比(5%、10%、20%、30%等)作为连续参数评估 TILs。对 TILs 的评估在间质 TILs 和瘤内 TILs 中进行。间质 TILs 是指淋巴细胞占据的间质区域的百分比;瘤内 TILs 是指浸润的淋巴细胞占据的肿瘤部分的百分比。该指南未确定将肿瘤分层为低 TILs 或高 TILs 的临界点。

最近的研究已广泛使用人工智能和图像分析技术来评估生存预测的预后标志物,Shaban 等^[11]一项关于口腔鳞状细胞癌的研究描述了一种新颖的数字评分 TILs abundance(TILAb),用于评估 HE 染色玻片上的 TILs。TILAb 首先使用卷积神经网络(conv-

olutional neural network, CNN)将整个玻片图像分割为不同组织类型(肿瘤、淋巴细胞等),然后通过淋巴细胞与肿瘤的比率及其共定位的组合来量化 TILs。这样的数字方法可以帮助快速、准确和标准化的 TILs 评估,但是其图像分割性能及图像处理速度仍有待提高^[12]。

通过基于组织的方法对 TILs 进行表征受到一些因素的限制,如可以同时测定的细胞类型数量和所需的组织数量。应用于实体肿瘤的基因表达谱技术可以迅速地为 TILs 提供广阔的视野。其中最著名的方法是基因富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA),分析了多种癌症类型的总体免疫及基质浸润水平^[13]。不同于 GSEA 只能计算描述样品中细胞类型富集的半定量得分,反卷积方法如 CIBERSORT 和 DeconRNA-Seq 等,可以定量估计特定细胞类型的相对分数^[14-15]。转录组学分析只需要少量的 RNA,可以进行顺序分析以及研究肿瘤中的恶性细胞和 TILs 特性^[16]。转录组学分析可以同时分析大量标记,并且通过测量趋化因子、细胞因子和炎性分子的基因表达,可以告知肿瘤与宿主相互作用的功能方向。此外,他们也能够与其他分子分析结合,例如调用蛋白质组学与外显子测序等分子亚组。转录组学分析能够大大缩短测序的时间和费用,其主要缺点是通过基因特征表达对细胞群体进行定量分析而无法提供在肿瘤中相应细胞类型的分布信息。

高通量测序技术使得业界更加清晰地认识到肿瘤微环境中基因水平的差异。Galon 等^[17]通过高通量结肠癌肿瘤微环境数据库发现,Th1 获得性免疫相关的基因与患者的术后复发存在明显正相关。Galon 等^[18]随后通过免疫组化技术,发现在肿瘤组织内 TILs 的数量、种类和区域对于预测临床预后具有决定意义。基于这些研究,Galon 等^[19]提出采用免疫评分来对结直肠癌患者进行打分,从而预测患者预后,并建立了一套标准的检测流程和试剂要求。该方法根据肿瘤中心区域和肿瘤浸润交界区域中 CD3⁺和 CD8⁺细胞的密度高低,得出免疫评分(0~4 分)。免疫评分与传统 TILs 评估方法相比,有成本低、周期短、自动化程度高、稳定性和可重复性高以及生存周期预测性高等优点。尽管免疫评分的预后预测价值已在结直肠癌、胃癌、乳腺癌、肾细胞癌、黑色素瘤等恶性肿瘤中得到了验证,其在其他恶性肿瘤中的预后预测仍有待验证^[20-24]。

3 肿瘤浸润 T 淋巴细胞对 LSCC 的预后评估价值

3.1 TILs 的总体评估

Alessandrini 等^[25]使用了基于 2014 年国际 TILs 工作组乳腺癌 TILs 评估指南的方法,对 70 例接受初级手术的早期和局部晚期 LSCC 患者进行了研究,发现 TILs 计数较高的患者比 TILs 计数较低的患者具有明显更低的复发率(recurrence rate, RR)和更长的无病生存期(disease free survival, DFS)。与此类似,Vassilakopoulou 等^[26]和 Wang 等^[27]也应用了国际 TILs 工作组乳腺癌 TILs 评估指南基于 H&E 的半定量 TILs 评估,两项研究均发现基质 TILs 是 LSCC 患者总生存期(overall survival, OS)和 DFS 的独立预后因素。

3.2 CD3⁺T 细胞

CD3⁺是肿瘤浸润 T 淋巴细胞的一个高度特异性标记物。在一个主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC)分子的作用下,T 细胞受体 CD3⁺复合物通过其抗原结合,将激活信号转导到 T 细胞的细胞质中。Nguyen 等^[28]发现 LSCC 患者 TILs 中 CD3⁺的高表达有利于 OS、局部无进展生存期(local progression free survival, LPFS)和远处无转移生存率(distant metastasis free survival, DMFS)。Le 等^[29]发现 HNSCC 患者 CD3⁺T 细胞高度浸润的患者表现出更好的临床结局,且缺氧相关标志物 galectin-1 和 CD3⁺染色之间存在很强的逆相关性,提示低氧可以帮助肿瘤逃避免疫监视从而影响患者预后。研究表明 CD3⁺T 细胞的预后价值取决于浸润方式,Balermipas 等^[30]认为肿瘤内 CD3⁺T 细胞的高表达与较好的预后相关,而肿瘤基质或肿瘤周围的 CD3⁺高表达并不影响预后,而 Zhou 等^[31]发现肿瘤周围高 CD3⁺表达均与 OS 和 DFS 显著相关,而瘤内区域 CD3⁺T 细胞浸润的影响无统计学意义。这样的差异可能是由于这两项研究瘤内区域定义不同导致的。与结直肠癌等腺癌不同,Zhang 等^[32]研究了包含 55 例 LSCC 在内的 HNSCC 发现浸润边缘中 CD3⁺T 细胞的密度与预后无关,并因此认为 LSCC 的 TILs 评估应与腺癌不同。

3.3 CD8⁺T 细胞

CD8⁺T 淋巴细胞也称为细胞毒性 T 细胞,由于其具有通过与人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)I 类分子结合而直接靶向和破坏肿瘤细胞的能力,因此它是比 CD3⁺更强健的生物标志物。

高水平的肿瘤内 CD8⁺T 细胞可能与宿主对已通过环境致癌物作用转化的癌细胞的反应有关^[33]。Keck 等^[34]对一组包含 29 例喉癌的局部区域晚期 HNSCC 进行了综合分析,发现 CD8⁺TIL 水平较高的患者可提高生存率并具有特定的基因特征称作炎症/间质亚型。Ogino 等^[35]对 63 例喉癌患者进行了 CD8⁺T 细胞浸润的定量发现,CD8⁺T 细胞浸润的癌症特异生存期(cancer-specific survival, CSS)明显更长,但 CD8⁺T 细胞的浸润程度与 DFS 之间无统计学意义的关联。Hoesli 等^[36]研究显示了 CD8⁺T 细胞在复发/持续喉癌患者中的独立预后价值。Zhou 等^[31]发现 CD8⁺T 细胞浸润的密度与肿瘤分期、淋巴结分期和复发之间呈负相关。与此相反,Badoual 等^[37]在包含 19 例喉癌在内的 84 例 HNSCC 患者组织中没有发现 CD8⁺T 细胞浸润与 OS 或无复发生存期(relapse-free survival, RFS)之间有关联,并认为这一结果可能与 CD8⁺T 细胞对 HNSCC 细胞凋亡特别敏感有关。Zhang 等^[32]发现,和 CD3⁺T 细胞一样,CD8⁺T 细胞在肿瘤中心的浸润与患者良好预后相关,而浸润边缘的 CD8⁺T 细胞浸润与预后无关。Spector 等^[38]发现在控制已知预后因素的多变量分析中,较高水平的 CD8⁺与 OS 改善相关。Chatzopoulos 等^[39]发现在单变量分析中更高的 CD8⁺T 细胞浸润水平与 LSCC 患者良好的 OS 相关而与 DFS 无关,无法在多变量分析中证明 CD8⁺TILs 的预后作用,因而不支持将 CD8⁺T 细胞作为患者评估的优质工具。但是由于不同研究的多变量模型设置了不同的变量及分组,且一些研究的队列包含了不同临床病理特征的患者,这使得结果难以比较。

3.4 CD4⁺T 细胞

CD4⁺T 细胞是一系列具有不同功能的细胞群,T 辅助细胞(T helper cell, Th)包括 Th1、Th2、Th9、Th17、滤泡辅助 T 细胞和 CD4⁺、CD25⁺调节性 T 细胞等。CD4⁺T 细胞通过促进 CD8⁺T 细胞毒性 T 淋巴细胞的增殖来响应 HLA II 类蛋白质呈递的抗原,从而产生有效的抗肿瘤免疫应答,在不存在 CD8⁺T 细胞的情况下,CD4⁺T 细胞可以通过直接裂解 II 类 MHC 阳性肿瘤细胞或促进其他效应细胞(如巨噬细胞和嗜酸性粒细胞)的募集来抑制肿瘤的生长^[40-42]。Th1 分泌 I 型细胞因子,例如 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),它们通过激活抗原呈递细胞来刺激 CD8⁺T 细胞反应。T 辅助 2 型淋巴细胞

(Th2)分泌 II 型细胞因子,例如白细胞介素(interleukin, IL) -4, IL-5 和 IL-13,它们限制了抗原呈递细胞的激活并增强了体液免疫。Th17 细胞产生 IL-17,能够参与诱导和介导促炎症反应,并对 HNSCC 的致癌作用及其转移形成有实质性影响^[43-44]。Curiel 等^[45]发现 Treg 细胞表达细胞内细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4),糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体(glucocorticoid-induced tumor necrosis factor-receptor, GITR)和叉头框转录因子 P3 (forkhead box P3, FoxP3),抑制肿瘤相关抗原特异性免疫,有助于肿瘤生长。目前 FoxP3 是可用于鉴定 Treg 细胞的最佳标记,但使用此标记可能会高估肿瘤内 Treg 细胞的频率或密度,因为已知 FoxP3 还可以在其他类型的细胞中表达。Tanaka 等^[46]认为 Treg 主要介导外周耐受,并有助于维持免疫稳态,其产生抑制性细胞因子如 IL-10、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 和 IL-35,抑制效应细胞反应。在最早的研究中, Wolf 等^[6]认为,肿瘤实质中 CD4⁺T 细胞浸润水平升高与更长的无病间隔(disease-free interval, DFI)和 OS 相关,而与实质浸润相反,基质中低水平的 CD4⁺T 细胞与 DFS 有关。Badoual 等^[37]对含 19 例 LSCC 在内的 84 例 HNSCC 研究发现,高水平的肿瘤浸润 CD4⁺、CD69⁺T 细胞与 OS 和 RFS 呈正相关,在单变量和多变量分析中,肿瘤浸润性 CD4⁺ FoxP3⁺T 细胞的水平与较好的 RFS 呈正相关。Nguyen 等^[28]研究了含 48 例 LSCC 在内的 513 例 HNSCC,发现较高的 CD4⁺TILs 水平与 OS 和 RFS 的改善有关。在控制了预后因素后,较高的 CD4⁺TILs 水平可预测 OS 和疾病特异性生存期(disease-specific survival, DSS)的改善。Hoesli 等^[36]发现在复发/持续喉癌患者中 CD4⁺TILs 水平升高与 DFS 和 DSS 改善有关, Mann 等^[47]也得出了类似的结论。与这些研究不同, Sun 等^[48]在含 23 例喉癌在内的手术后复发头颈恶性肿瘤中发现 CD4⁺ FoxP3⁺T 细胞与不良的 RFS 相关。Balermipas 等^[30]在含 4 例喉癌在内的 60 例头颈恶性肿瘤中没有观察到 CD4⁺或 FoxP3 与其系列中的临床结果有任何相关性。Zhang 等^[49]对 60 例 LSCC 患者进行了研究发现人乳头状瘤病毒阳性患者预后的改善与更少的 CD4⁺TILs 相关。

4 总结与展望

综上所述,肿瘤浸润 T 淋巴细胞可以作为 LSCC

预后评估指标,不同类别的肿瘤浸润 T 淋巴细胞在 LSCC 中具有不同的预后价值。但是仍存在诸多问题使得肿瘤浸润 T 淋巴细胞未能应用于临床。现有研究多为回顾性研究且病例数量有限,其结果受排除病例(如失访、病理资料不足)影响较大,且只能从统计学角度来评估肿瘤浸润 T 淋巴细胞与 LSCC 预后的相关性,并没有研究各肿瘤浸润 T 淋巴细胞亚群的功能测定,未来需要更多的前瞻性研究来进一步证实各肿瘤浸润 T 淋巴细胞亚群功能及肿瘤浸润 T 淋巴细胞的疗效预测作用。此外,肿瘤浸润 T 淋巴细胞的数量和功能本质上是动态的,最初在活检标本中评估肿瘤浸润 T 淋巴细胞后,后续治疗(如放疗、免疫治疗)可能会显著改变浸润状态,标本原始的预后价值可能因此而被干扰。因此需要开发包括癌细胞和肿瘤浸润 T 淋巴细胞免疫原性基础的免疫指标,也可以通过多次活检动态评估肿瘤浸润 T 淋巴细胞。相信随着研究的深入,肿瘤浸润 T 淋巴细胞终将应用于临床工作,成为更好的预后评估工具。

参考文献:

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer Statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [3] Klein E, Becker S, Svedmyr E, et al. Tumor infiltrating lymphocytes[J]. Ann N Y Acad Sci, 1976, 276: 207-216.
- [4] Uppaluri R, Dunn GP, Lewis JS Jr. Focus on TILs: prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in head and neck cancers[J]. Cancer Immun, 2008, 8(1): 16.
- [5] Sasada T, Suekane S. Variation of tumor-infiltrating lymphocytes in human cancers: controversy on clinical significance[J]. Immun, 2011, 3(10): 1235-1251.
- [6] Wolf GT, Hudson JL, Peterson KA, et al. Lymphocyte subpopulations infiltrating squamous carcinomas of the head and neck: Correlations with extent of tumor and prognosis[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 1986, 95(2): 142-152.
- [7] Snyderman CH, Heo DS, Chen K, et al. T-cell markers in tumor-infiltrating lymphocytes of head and neck cancer[J]. Head Neck, 1989, 11(4): 331-336.
- [8] Hendry S, Salgado R, Gevaert T, et al. Assessing tumor infiltrating lymphocytes in solid tumors: a practical review for pathologists and proposal for a standardized method from the International Immuno-Oncology Biomarkers Working Group: Part 1: Assessing the host immune response, TILs in invasive breast carcinoma and duc-

- tal carcinoma in situ, metastatic tumor deposits and areas for further research[J]. *Adv Anat Pathol*, 2017, 24(5): 235 - 251.
- [9] Ruangritchankul K, Sandison A, Warburton F, et al. Clinical evaluation of tumour-infiltrating lymphocytes as a prognostic factor in patients with human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma[J]. *Histopathology*, 2019, 75(1): 146 - 150.
- [10] Heikkinen I, Bello IO, Wahab A, et al. Assessment of tumor-infiltrating lymphocytes predicts the behavior of early-stage oral tongue cancer[J]. *Am J Surg Pathol*, 2019, 43(10): 1392 - 1396.
- [11] Shaban M, Khurram SA, fraz MM, et al. A novel digital score for abundance of tumour infiltrating lymphocytes predicts disease free survival in oral squamous cell carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 1 - 13.
- [12] Wang S, Yang DM, Rong R, et al. Pathology image analysis using segmentation deep learning algorithms[J]. *Am J Pathol*, 2019, 189(9): 1686 - 1698.
- [13] Subramanian A, Tamayo P, Mootha VK, et al. Gene set enrichment analysis: A knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(43): 15545 - 15550.
- [14] Newman AM, Liu CL, Green MR, et al. Robust enumeration of cell subsets from tissue expression profiles[J]. *Nat Methods*, 2015, 12(5): 453 - 457.
- [15] Gong T, Szustakowski JD. DeconRNASeq: a statistical framework for deconvolution of heterogeneous tissue samples based on mRNA-Seq data[J]. *Bioinformatics*, 2013, 29(8): 1083 - 1085.
- [16] Petitprez F, Vano YA, Becht E, et al. Transcriptomic analysis of the tumor microenvironment to guide prognosis and immunotherapies[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2018, 67(6): 981 - 988.
- [17] Galon J, Fridman WH, Pagès F. The adaptive immunologic microenvironment in colorectal cancer: a novel perspective[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(5): 1883 - 1886.
- [18] Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome[J]. *Science*, 2006, 313(5795): 1960 - 1964.
- [19] Galon J, Pagès F, Marincola FM, et al. Cancer classification using the Immunoscore: a worldwide task force[J]. *J Transl Med*, 2012, 10(1): 1 - 10.
- [20] Mlecnik B, Tosolini M, Kirilovsky A, et al. Histopathologic-based prognostic factors of colorectal cancers are associated with the state of the local immune reaction[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(6): 610 - 618.
- [21] Jiang Y, Zhang Q, Hu Y, et al. ImmunoScore signature a prognostic and predictive tool in gastric cancer[J]. *Ann Surg*, 2018, 267(3): 504 - 513.
- [22] Adams S, Gray R, Demaria S, et al. Towards an immunoscore for triple negative breast cancer (TNBC): lymphocytic infiltrate predicts outcome[J]. *J Immuno Ther Cancer*, 2013, 1(S1): O22.
- [23] Guo C, Zhao H, Wei F, et al. Prognostic value of the neo-immunoscore in renal cell carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2019, 9:439.
- [24] Galon J, Fox BA, Bifulco CB, et al. Immunoscore and Immunoprofiling in cancer: an update from the melanoma and immunotherapy bridge 2015[J]. *J Transl Med*, 2016, 14: 273.
- [25] Alessandrini L, Franz L, Ottaviano G, et al. Prognostic role of programmed death ligand 1 (PD-L1) and the immune microenvironment in laryngeal carcinoma[J]. *Oral Oncol*, 2020, 108: 104836.
- [26] Vassilakopoulou M, Avgeris M, Velcheti V, et al. Evaluation of PD-L1 expression and associated tumor-infiltrating lymphocytes in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(3): 704 - 713.
- [27] Wang J, Wang S, Song X, et al. The prognostic value of systemic and local inflammation in patients with laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 7177 - 7185.
- [28] Nguyen N, Bellile E, Thomas D, et al. Tumor infiltrating lymphocytes and survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Head Neck*, 2016, 38(7): 1074 - 1084.
- [29] Le QT, Shi G, Cao H, et al. Galectin-1: a link between tumor hypoxia and tumor immune privilege[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(35): 8932 - 8941.
- [30] Balermipas P, Michel Y, Wagenblast J, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes predict response to definitive chemoradiotherapy in head and neck cancer[J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(2): 501 - 509.
- [31] Zhou L, Li Y, Gao W, et al. Assessment of tumor-associated immune cells in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(7): 1761 - 1772.
- [32] Zhang XM, Song LJ, Shen J, et al. Prognostic and predictive values of immune infiltrate in patients with head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Hum Pathol*, 2018, 82: 104 - 112.
- [33] Lanier LL. A renaissance for the tumor immunosurveillance hypothesis[J]. *Nat Med*, 2001, 7(11): 1178 - 1180.
- [34] Keck MK, Zuo Z, Khattri A, et al. Integrative analysis of head and neck cancer identifies two biologically distinct HPV and three non-HPV subtypes[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(4): 870 - 881.
- [35] Ogino T, Shigyo H, Harabuchi Y, et al. HLA class I antigen down-regulation in primary laryngeal squamous cell carcinoma lesions as a poor prognostic marker[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(18): 9281 - 9289.
- [36] Hoesli R, Birkeland AC, Rosko AJ, et al. Proportion of CD4 and CD8 tumor infiltrating lymphocytes predicts survival in persistent/recurrent laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Oral Oncol*, 2018, 77: 83 - 89.
- [37] Badoual C, Hans S, Rodriguez J, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating CD4⁺ T-cell subpopulations in head and neck cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(2): 465 - 472.
- [38] Spector ME, Bellile E, Amlani L, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2019, 145(11): 1012 - 1019.
- [39] Chatzopoulos K, Kotoula V, Manoussou K, et al. Tumor infiltra-

- ting lymphocytes and CD8⁺ T cell subsets as prognostic markers in patients with surgically treated laryngeal squamous cell carcinoma [J]. *Head Neck Pathol*, 2020, 14(3): 689 – 700.
- [40] Whiteside TL, Schuler P, Schilling B. Induced and natural regulatory T cells in human cancer[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2012, 12(10): 1383 – 1397.
- [41] Greenberg PD. Adoptive T cell therapy of tumors: mechanisms operative in the recognition and elimination of tumor cells[J]. *Adv Immunol*, 1991, 49: 281 – 355.
- [42] Qin Z, Blankenstein T. CD4⁺ T cell-mediated tumor rejection involves inhibition of angiogenesis that is dependent on IFN γ receptor expression by nonhematopoietic cells[J]. *Immunity*, 2000, 12(6): 677 – 686.
- [43] Langowski JL, Zhang X, Wu L, et al. IL-23 promotes tumour incidence and growth[J]. *Nature*, 2006, 442(7101): 461 – 465.
- [44] Kesselring R, Thiel A, Pries R, et al. Human Th17 cells can be induced through head and neck cancer and have a functional impact on HNSCC development[J]. *Br J Cancer*, 2010, 103(8): 1245 – 1254.
- [45] Curiel TJ, Coukos G, Zou L, et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival[J]. *Nat Med*, 2004, 10(9): 942 – 949.
- [46] Tanaka A, Sakaguchi S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy[J]. *Cell Res*, 2017, 27(1): 109 – 118.
- [47] Mann JE, Smith JD, Birkeland AC, et al. Analysis of tumor-infiltrating CD103 resident memory T-cell content in recurrent laryngeal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(2): 213 – 220.
- [48] Sun D, Zhao M, Xia M, et al. The correlation between tumor-infiltrating FoxP3⁺ regulatory T cells and cyclooxygenase-2 expression and their association with recurrence in resected head and neck cancers[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(2): 707 – 713.
- [49] Zhang D, Tang WJ, Tang D, et al. The ratio of CD4/CD8 T-cells in human papillomavirus-positive laryngeal squamous cell carcinoma accounts for improved outcome [J]. *Acta Otolaryngol*, 2016, 136(8): 826 – 833.

(收稿日期:2020-12-14;网络首发:2021-07-28)

本文引用格式:郝晓龙,王斌全. 肿瘤浸润 T 淋巴细胞对喉鳞状细胞癌预后评估作用的研究进展[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2021, 27(5): 534 – 539. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007 – 1520. 202103299

Cite this article as:HAO Xiaolong, WANG Binquan. Research progress on the role of tumor infiltrating T lymphocytes in the prognostic evaluation of laryngeal squamous cell carcinoma [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2021, 27(5): 534 – 539. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007 – 1520. 202103299