抗肿瘤新药研发及辅助治疗临床研究进展专题

·综 述·

肿瘤浸润淋巴细胞免疫治疗的临床研究进展

倪 娜[1]，潘雪君[2]，赵 霞[2]，兰志龙[2]，黄 宇[2]，王俊龙[1]*，周 斌[2]*
（1. 中国医药工业研究总院药物临床研究中心，上海 200437；2. 中国医药工业信息中心，上海 200040）

摘要：肿瘤浸润淋巴细胞（tumor-infiltrating lymphocyte，TIL）具有高度异质性，TIL 的过继性细胞免疫治疗作为免疫治疗的重要手段之一，通过对 TIL 体外扩增后回输，在多种晚期实体肿瘤中具有治疗作用，且不良反应较少。TIL 同时还具有评价抗肿瘤治疗预后的作用。现通过对 TIL 疗法在不同癌种的临床研究进展、TIL 作为肿瘤预后的预测指标的研究进展以及 TIL 疗法面临的问题进行综述，旨在为后续研究以及 TIL 疗法在临床上的使用提供依据。

关键词：抗肿瘤免疫治疗；肿瘤浸润淋巴细胞；过继性细胞免疫治疗
中图分类号：R979.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2023）02-0105-08
DOI：10.13683/j.wph.2023.02.001

Clinical research progress in immunotherapy of tumor infiltrating lymphocytes

NI Na[1], PAN Xuejun[2], ZHAO Xia[2], LAN Zhilong[2], HUANG Yu[2], WANG Junlong[1]*, ZHOU Bin[2]*
（*1. Clinical Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437, China;*
2. China National Pharmaceutical Industry Information Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200040, China）

Abstract: Tumor-infiltrating lymphocytes（TIL）has a high degree of heterogeneity. Adoptive cellular immunotherapy is one of the important treatments of immunotherapy. It is effective in many advanced solid tumors treatment with few adverse reactions through TIL reinfusing after expansion *in vitro*. TIL also has the the role of the effectiveness of anti-tumor therapy. This article reviewed the clinical research progress of TIL therapy in different types of cancer, the research progress of TIL as a predictor of tumor prognosis, and the problems faced by TIL therapy, in order to provide the evidence for follow-up research and the clinical use of TIL therapy.

Key words: anti-cancer immunotherapy; tumor-infiltrating lymphocytes; adoptive cellular immune therapy

抗肿瘤免疫治疗是一种通过增强免疫系统功能达到对抗肿瘤的治疗方式，其中肿瘤浸润淋巴细胞（tumor infiltrating lymphocytes，TIL）正是在肿瘤组织中累积的单核免疫细胞，这些细胞可在多种因素的刺激下发生活化、成熟并产生效应，参与肿瘤的免疫应答[1]。对 TIL 的分离、基因工程改造和（或）体外扩增并回输的过继性细胞免疫治疗（adoptive cellular immune therapy，ACT）方法，被认为是具有潜力的抗肿瘤免疫治疗类型之一，也称 TIL 疗法。

自从 1986 年 Rosenberg 发现 TIL 的治疗效力是淋巴因子活化杀伤（lymphokine-activated killer，LAK）细胞的 50 ～ 100 倍，可以用于治疗对 LAK 细胞治疗无反应的肺和肝转移瘤小鼠后[2]，TIL 疗法成为抗肿瘤研究的热点之一。研究表明，TIL 的组成和表型在决定治疗结果中起着重要作用，只有一小部分 TIL（约 30%）具有肿瘤反应性，选择肿瘤反应性 TIL 可显著缩短培养时间，并减少输注细胞的数量，提升抗肿瘤效果[3]。本文主要就 TIL 疗法在实体瘤

收稿日期：2023-01-16
作者简介：倪娜，副研究员，研究方向：创新药物的临床研究。
通信作者：周斌，研究员，研究方向：社会管理药学研究；
王俊龙，副研究员，研究方向：创新药物的临床研究。

中的临床研究进展、TIL 作为肿瘤预后的预测指标的研究进展以及 TIL 疗法面临的问题进行综述。

1 TIL 疗法实体瘤中的临床研究进展

对于复发性、转移性或持续性癌症患者来说，对有效治疗的医疗需求很高，且尚未得到满足。基于 T 细胞的持久性，在 TIL 疗法中，将 TIL 过继移植到一些复发性癌症患者后可表现出持久的反应，可能达到持续数十年的完全缓解（complete response，CR），从而为长期控制疾病提供可能[4]。目前，美国 Iovance 生物技术公司基于 TIL 疗法的生物制剂 lifileucel（LN-144）已在包括黑色素瘤（malignant melanoma，MM）、乳腺癌（breast cancer）、宫颈癌（cervical carcinoma）、头颈部癌及肺癌（lung cancer）等实体瘤中显现出疗效，大量基于 TIL 疗法的针对广泛实体瘤的新型抗肿瘤治疗方法也开展了相应的临床研究，并表现出卓越的治疗潜力。

1.1 MM

复发难治性 MM 是 TIL 疗法开展临床研究最多的领域。基于 TIL 治疗具有较高的持久应答率，已有数个 TIL 疗法产品向美国 FDA 提交注册申请，同时企业也准备开展 TIL 与程序性死亡受体 -1（programmed death 1，PD-1）/ 程序性死亡配体 1（programmed death ligand 1，PD-L1）等联合治疗的随机对照临床研究，以期为 MM 的一线治疗或者主要治疗方法提供更多依据。

根据 Iovance 所公布的临床研究结果，在一项单臂、开放、多中心Ⅱ期研究中，66 例晚期 MM 患者接受平均 3.3 次 PD-1 或 PD-L1 的既往治疗，入组后接受经过 22 d 流程化生产的单剂量 lifileucel 及 6 剂高剂量白介素（interleukin，IL）-2。依据实体瘤反应评价标准（response evaluation criteria in solid tumors，RECIST）1.1 对客观缓解率（objective response rate，ORR）进行评价[5]。结果显示，ORR 为 36%[95% 置信区间（confidence interval，*CI*）：25 ～ 49]，有 2 例患者达到 CR，22 例患者达到部分缓解（partial response，PR），疾病控制率（disease control rate，DCR）为 80%（95%*CI*：69 ～ 89），中位随访期为 18.7 个月（0.2 ～ 34.1 个月）。在 42 例经 PD-1 或 PD-L1 治疗后进展的原发难治性亚组中，ORR 和 DCR 分别为 41%（95% *CI*：26 ～ 57）和 81%（95% *CI*：66 ～ 91）。

在上述研究之后，Iovance 继续开展了纳入一项 153 例晚期 MM 患者的Ⅱ期临床研究，其中包括参加上述研究并接受长期随访的 66 例患者[6]。所有纳入的患者基线期中位靶病变直径之和为 97.8 mm，先前中位治疗次数为 3 次（1 ～ 9 次），其中超过一半的患者（54.2%）被认为是抗 PD-1/PD-L1 治疗的原发难治性患者。结果显示，经过 lifileucel 治疗后，中位总生存期（overall survival，OS）为 13.9 个月（95%CI：10.6 ～ 17.8），12 个月总生存率为 54.0%（95%CI：45.6% ～ 61.6%），中位无进展生存期（progression free survival，PFS）为 4.1 个月（95%CI：2.8 ～ 4.4），12 个月的无进展生存率为 28.3%（95%CI：20.8% ～ 36.3%）。以上结果均表明晚期 MM 患者可通过一次性使用 lifileucel 的 TIL 治疗获益，安全性结果与 lifileucel 和 IL-2 已知的不良事件一致。基于上述临床数据，Iovance 向美国 FDA 递交了滚动上市申请，用于 PD-1/PD-L1 治疗后进展的晚期 MM[7]。

ITIL-168 是由美国 Instil Bio 公司开发的另一款 TIL 疗法药物，2021 年 4 月获得美国 FDA“孤儿药”称号。一项Ⅱ期临床研究纳入 21 例晚期 MM 患者以观察 ITIL-168 对Ⅱ b ～Ⅳ期 MM 的治疗效果[8]。在该研究中，所有患者通过接受非选择性自体 TIL 回输，TIL 输注中位数量为 32×10^9 个细胞（8×10^9 ～ 63×10^9 个），输注 TIL 后每 8 小时给予高剂量的 IL-2（600 000 ～ 720 000 IU/kg）治疗，IL-2 中位治疗次数为 8 次（4 ～ 11 次）；患者平均住院天数为 10 天（7 ～ 15 天），中位随访时间为 52.2 个月（4.6 ～ 98.8 个月）；RECIST1.1 评价结果表明，ORR 为 67%，CR 率为 19%，DCR 为 86%。

另有 meta 分析表明，PD-1 治疗失败后，与其他单抗药物如纳武单抗（nivolumab）或伊匹单抗

(ipilimumab) 相比，TIL 治疗能获得更好的 ORR；敏感性分析表明，TIL 治疗与高剂量 IL-2 联用可获得更持久的疗效 [9]，以上结果均值得进一步研究。

但是值得注意的是，尽管 TIL 疗法可以实现晚期 MM 的完全、持久缓解，但无法改善肿瘤脑转移的发生率及死亡率。Mehta 等 [10] 对 144 例经 TIL 治疗的 M1c 期 MM 患者进行分析，其将患者分为 3 个亚组，即无脑转移组（111 例）、脑转移局部治疗组（15 例）及脑转移未治疗组（18 例），3 组的 ORR 分别为 49%、33% 和 33%，在 33 例脑转移患者中，仅 1 例在最后随访时出现持续的全身缓解，而未经治疗的脑转移患者更易在脑部发生疾病进展（$P < 0.000\ 1$）。该结果提示 TIL 治疗后，发生脑转移的 MM 患者不太可能实现持久的缓解，即 MM 脑转移患者仍需要局部治疗。

1.2 乳腺癌

乳腺癌是一种高度异质性疾病，可根据分子分型分为 Luminal A 型、Luminal B 型、HER-2 阳性型、基底样型 / 三阴性型和其他特殊类型 [11]。其中三阴性乳腺癌 (triple negative breast cancer,，TNBC) 与其他类型乳腺癌相比，预后较差，缺乏特异的治疗靶点 [12]，但 TNBC 的基因组相对不稳定且突变率较高，是最具免疫原性且侵袭性最强的亚型，因此也成为 TIL 疗法的主要研究领域。

Lee 等 [13] 成功地在标准 TIL 培养条件下从 100 多个乳腺癌样本（包含所有亚型）中扩增 TIL，并发现肿瘤组织中 TIL 百分比和三级淋巴结构信息可用于预估体外培养后可获得的 TIL 数量；其所扩增的 TIL 中含有相当水平的中心记忆表型 T 细胞（约 20%）和大量在体外对自体肿瘤细胞有反应的 TIL，为使用体外扩增自体 TIL 治疗乳腺癌提供了可行选择。

2022 年 2 月，美国国家癌症研究院公布一项 TIL 疗法治疗晚期乳腺癌的最新数据。该研究从 42 例转移性乳腺癌的切除病灶中分离并培养 TIL，结果显示，每位患者的非同义突变中位数为 112 个（6 ～ 563 个），67% 的患者含有至少 1 种免疫原性体细胞突变的 TIL，13 例患者表现出适合接受 TIL 的 ACT；最终 6 例患者接受 TIL 联合帕博利珠单抗 (pembrolizumab) 治疗，3 例患者肿瘤消退，1 例患者达到了 CR（持续超过 5.5 年），另有 2 例患者达到 PR[14]。

1.3 妇科恶性肿瘤

妇科恶性肿瘤具有固有异质性、肿瘤微环境复杂以及肿瘤发生部位治疗可及性有限等特点 [15]，使得 TIL 疗法面临着许多挑战，但在 3 种主要妇科恶性肿瘤［宫颈癌、卵巢癌 (ovarian cancer) 及子宫癌 (uterine cancer)］的治疗中，TIL 表现出治疗潜力。

TIL 疗法已被证明对人类乳头状瘤病毒 (human papilloma virus，HPV) 引起的宫颈癌具有治疗作用。一项评估 TIL 治疗 HPV 相关转移性癌症的临床研究结果表明，宫颈癌中 28% 的患者产生客观肿瘤缓解，而非宫颈癌中仅 18% 的患者产生客观肿瘤缓解 [16]。另一个美国 FDA 授予突破性疗法的 TIL 疗法药物 LN-145，也在晚期宫颈癌患者中得到疗效印证 [4]。在 27 例复发、转移或持续性宫颈癌患者中，平均随访 3.5 个月，ORR 为 44%，包括 1 例 CR、9 例 PR 和 2 例未确认的 PR。这项关键性研究证明 TIL 疗法在宫颈癌患者中的可行性和有效性。

Sakellariou-Thompson 等 [17] 通过使用 IL-2 与靶向 4-1BB、CD3 的激动性抗体组合培养，在新鲜组织中进行扩增，然后使用流式细胞术对细胞进行表型分析，通过干扰素 -γ 酶联免疫斑点试验评估对卵巢癌细胞的反应，结果发现，卵巢癌细胞被 CD8 及 TIL 高度浸润，CD8 及 TIL 在加入激动性抗体后 2 ～ 3 周内扩增至≥ 100×10^6 个细胞，成功率为 95%，无过度分化且具有限制性肿瘤识别。这些结果表明，短时间内以相同方式大量扩增 TIL 来治疗难治性卵巢癌具有一定的可行性，但其疗效还有待印证。

目前，美国国立卫生研究院正在开展一项 TIL 治疗转移性实体瘤的临床研究 (NCT01174121)，纳入转移性子宫内膜癌 (endometrial cancer) 患者，患者在应用环磷酰胺 (cyclophosphamide) 和氟达拉滨

（fludarabine）进行化疗后接受 TIL 治疗，该项研究结果的数据还有待发布[15]。

1.4 头颈部肿瘤

Iovance 的 LN-145 也不断在其他肿瘤治疗领域开展拓展研究，其另一项多中心、开放标签的Ⅱ期临床研究，共纳入 9 例头颈部鳞状细胞癌患者，中位数随访时间为 6.9 个月，RECIST1.1 评价结果表明，9 例患者中 ORR 为 44%，包括 1 例 CR、3 例 PR、4 例 SD 和 1 例未评估，DCR 为 89%，可评估的 8 例患者中 7 例（87.5%）靶病灶缩小[18]，目前该研究仍在进行中，但现有证据已显现出 LN-145 对疗效的改善迹象。

李疆等[19]开展一项关于鼻咽癌（nasopharyngeal carcinoma）患者外周血单个核细胞（peripheral blood mononuclear cell，PBMC）与 TIL 体外免疫反应状态相关研究，认为利用鼻咽癌患者 EB 病毒特异性成功获得免疫细胞的体外扩增，且数量达到回输要求，但 TIL 多数为 $CD3^+$ T 淋巴细胞，存在免疫功能抑制，对自体的鼻咽癌细胞杀伤作用低，且其杀伤作用不具特异性。

虽然针对头颈部肿瘤所开展的 TIL 治疗的临床研究较少，尚未获得确切证据，但晚期头颈部鳞癌的治疗目前仍以西妥昔单抗（cetuximab）联合化疗或 PD-1 治疗为主，当上述治疗效果不佳时，TIL 治疗或能为患者提供更多选择。

1.5 非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）

一项Ⅰ期临床研究纳入 20 例晚期 NSCLC 患者，给予通过 IL-2 体外扩增培养的自体 TIL 细胞回输，结果在 13 例可评估患者中，3 例患者肿瘤缓解，11 例患者肿瘤负担减轻，变化中位值为 35%，2 例患者在 1.5 年后达到了 CR，且通过研究发现 TIL 治疗后，肿瘤缓解患者中富集多种突变类型的 T 细胞，外周血中新抗原反应性 T 细胞克隆型增加并持续存在[20]。

同时也有研究围绕 LN-145 治疗转移性 NSCLC 展开。Iovance 通过一项Ⅰ期临床研究评估 TIL 治疗对纳武单抗无反应或进展的 NSCLC 患者的安全性和有效性，结果显示，ORR 为 25%，CR 为 17%，且产生应答的患者 PD-L1 肿瘤比例评分表达水平为 0% ～ 10%。可以认为 TIL 治疗对 PD-L1 低表达水平的患者更具治疗潜力，故 Iovance 启动了 IOV-LUN-202 研究，在经化疗联合免疫检查点抑制剂治疗，联合或未联合贝伐单抗（bevacizumab）治疗后仍进展的患者中使用 LN-145 进行 TIL 治疗，该研究仍在进行中[21]。

上述研究均表明 TIL 治疗可为转移性 NSCLC 的治疗提供更多选择。

1.6 其他

随着研究的拓展，除了以上恶性肿瘤，TIL 疗法在其他实体肿瘤的研究多为早期临床研究或临床病例分析，或仍停留在体外试验阶段。

Poch 等[22]通过收集膀胱癌（bladder cancer）患者的原发性肿瘤及肿瘤淋巴转移组织，以高剂量 IL-2 增殖 4 周，然后采用流式细胞术对扩增的 TIL 进行表型分析，结果显示，70% 的原发性肿瘤组织和所有肿瘤淋巴转移组织可产生有效数量的 TIL，其中扩增的 TIL 主要为 $CD3^+$、$CD8^+$ T 细胞，TIL 有望成为膀胱癌患者新的治疗方法，但临床疗效还有待验证。

一项在华中科技大学同济医学院附属同济医院开展的Ⅰ期临床研究，纳入 4 例肝癌（hepatoma）术后复发无法再次接受根治切除或发生转移的患者，给予 TIL 体外扩增后回输联合抗 PD-1 单抗治疗，中位随访时间为 7.5 个月（3 ～ 10 个月），其中 2 例肿瘤负载较大的患者因疾病进展死亡，生存期分别为 3 个月和 6 个月，2 例持续随访的患者转移灶及甲胎蛋白水平获得改善，CR 状态已持续 24 周[23]。提示 TIL 疗法或有望成为治疗肝癌的新方法。

上述临床研究均为 TIL 治疗恶性肿瘤提供有利证据，随着基因工程技术的发展，T 细胞的抗肿瘤反应性和持久能力将继续被提升，并有可能通过设计更好的 T 细胞反应类型来制定更好的抗肿瘤免疫治疗策略[24—26]，以获得更好的疗效。

2 TIL 用于肿瘤预后的研究

TIL 几乎在所有实体瘤的生长中发挥着控制作用，其能够识别肿瘤，进而增强肿瘤组织的炎症信号，激活 T 细胞反应，从而彻底破坏肿瘤组织。然而当淋巴细胞及细胞因子攻击形成的免疫压力与抑制免疫炎症因素达到平衡时，肿瘤细胞则可以实现免疫逃逸[27]。分析 TIL 的类型、数量和比值（表型变化）可以为肿瘤预后提供有效信息。TIL 的浸润及其丰度已在临床研究和实践中被证明有潜力成为肿瘤免疫治疗的评价指标[28—29]。

2.1 乳腺癌

多项研究表明，TIL 可以作为乳腺癌预后的强预测因子，且越来越多的证据证明 TNBC 中 TIL 浸润水平越高，患者预后越好[30]。Denkert 等[31] 通过对 3 771 份有相对完整预后的乳腺癌病历进行分析发现，将 TIL 水平作为连续变量，与 TIL 水平较低的 TNBC 患者相比，TIL 水平升高的 TNBC 患者的无病生存期和 OS 明显更长。而对于淋巴细胞性乳腺癌（lymphocyte predominant breast cancer，LPBC）和非淋巴细胞性乳腺癌（non-lymphocyte predominant breast cancer，NLPBC）患者来说，一项纳入 146 例乳腺癌患者（83.6% 的 NLPBC 和 16.4% 的 LPBC）的研究结果表明，LPBC 组中 66.7% 的患者达到了病理 CR，而 TIL 低表达的 NLPBC 组患者的病理 CR 仅为 32.8%，而与亚型、年龄及肿瘤分期无关［优势比（odds ratio，OR）＝ 6.6，95%*CI*：2.0 ～ 21.6］[32]。上述两项研究结果与大多数相关研究结论一致。

2.2 卵巢癌

TIL 也可以作为肿瘤生物学特征用于卵巢癌患者治疗方案的制定。Hwang 等[33] 纳入 10 项研究、1 815 例卵巢癌患者，对 TIL 预测卵巢癌患者生存预后的价值进行 meta 分析，结果表明，上皮内 TIL 的缺乏与患者的生存率降低显著相关［合并风险比（hazard ratio，HR）＝ 2.24，95%CI：1.71 ～ 2.91］，即上皮内 TIL 是卵巢癌预后的可靠预测指标。另有研究表明，子宫内膜癌标本中 TIL 的存在，特别是高 $CD8^+$ T 细胞和较高比例的 $CD8^+$/$FoxP3^+$ T 细胞，与 DFS 和 OS 的改善相关[34]。

2.3 鼻咽癌

虽然 TIL 疗法对于鼻咽癌患者的疗效尚不确切，但 Hu 等[35] 对 198 例鼻咽癌患者的资料进行回顾性分析，发现鼻咽癌患者的 PBMC EB 病毒 DNA 的对数值为 1.98 log IU/ml，TIL 中 PD-L1 表达的百分比为 15%；TIL 中 PD-L1 高表达和低表达患者的 5 年 PFS 分别为 66.3% 和 33.7%（$P = 0.003$），高风险组［高 log（PBMC EB 病毒 DNA）和低 TIL PD-L1］、低风险组［低 log（PBMC EB 病毒 DNA）和高 TIL PD-L1］及中间组的 5 年 PFS 分别为 0%、91.9% 和 71.4%（$P < 0.001$）。说明 PBMC EB 病毒 DNA 水平及 TIL 中 PD-L1 表达水平可作为鼻咽癌的预后指标。

3 TIL 疗法面临的问题

当前限制 TIL 广泛应用的一个主要问题是如何高效提取、培养肿瘤微环境内的 TIL 并扩增至临床治疗所需数量，且高 CD8/CD4 比值通常代表 TIL 治疗有效，低特异性 TIL 无法发挥抗肿瘤作用。因此，需要增加特异性 TIL 的数量，以提高 TIL 治疗的疗效。关于 TIL 扩增方法也是现今热门研究方向之一，这些离体扩增步骤的结果或受培养环境微小变化的影响[36]。

TIL 必须到达肿瘤部位才能发挥作用，如何使 T 细胞归巢肿瘤，活化的 T 细胞是否能够有效靶向穿透到肿瘤实质，也是提高 TIL 治疗效果的关键因素。在 ACT 中，回输的 T 细胞中仅有 1% ～ 2% 真正浸润到肿瘤组织中[37]，这也是有待解决的问题之一。

对 TIL 细胞体外扩增产物在体内的持久性亦待研究[38]，TIL 细胞克隆的扩增、持续性和激活具有可变性。在疾病进展时，血液或肿瘤中可能出现新的克隆型，需要对患者进行纵向研究以确定克隆型的活性，以及治疗后肿瘤特异性，以免无效 TIL 治疗的发生。

部分实体肿瘤的 TIL 治疗仍存难点，如胰腺癌（pancreatic cancer）的新生抗原筛选[39]，如何避免

TIL 刺激肿瘤细胞增殖，TIL 在部分实体肿瘤［如胃癌（gastric cancer）、泌尿系统肿瘤］中尚未获得理想疗效[40—41]，以及一些疾病进展较快的患者仍无法使用 TIL 进行治疗等。

4 结语

TIL 介导的 ACT 方法已在多种实体瘤中取得良好的疗效。与其他 ACT 疗法，如嵌合性抗原受体 T 细胞（chimeric antigen receptor T cell，CAR-T）ACT 疗法和 T 细胞受体嵌合型 T 细胞（T-cell receptor T cell，TCR-T）ACT 疗法比较，TIL 疗法具有多个肿瘤抗原靶点、在多种实体肿瘤中有效以及极少发现不良反应等优点[42]，而 TCR-T 疗法仅能应用在少数实体瘤中，且容易产生脱靶效应，CAR-T 疗法可能会导致细胞因子释放综合征等不良反应。

TIL 作为效应细胞来自患者自体，杀伤肿瘤细胞作用强，通过增强实体瘤患者免疫系统的功能，抑制肿瘤生长，是实体瘤患者非常有前景的治疗方法。但 TIL 疗法的生产和使用仍有诸多挑战，TIL 疗法需为患者制定个体化治疗药物，且对生产环境、设施及规范均有专业化要求，故其治疗成本高昂、生产周期较长，可能无法及时满足肿瘤患者快速进展的病情，限制其临床推广。TIL 疗法的商业化和生产流程的简化正在逐步解决上述挑战，以使其能够在临床上得到广泛应用。

此外，目前 TIL 疗法多被应用于 MM、乳腺癌和妇科恶性肿瘤等实体瘤的治疗，由于人类 T 细胞显示出多样性的细胞状态，科学家们也对骨髓瘤（myeloma）、淋巴瘤（lymphoma）、肾癌（renal carcinoma）、卵巢癌及子宫内膜癌等 21 种恶性肿瘤进行 T 细胞的单细胞 RNA 测序，构建了泛癌症 T 细胞数据图谱[43]，但仍需更多大规模、多中心、随机对照、前瞻性临床研究提供证据，从而发挥 TIL 在抗肿瘤免疫治疗及肿瘤预后中的巨大潜能，扩大其在抗肿瘤治疗及改善预后中的应用范围，使更多恶性肿瘤患者获益。

参考文献：

[1] 杨培培，昌丽莎，朱静，等. 肿瘤浸润淋巴细胞与IncRNA在肿瘤发展中作用的研究进展[J]. 现代肿瘤医学，2022，30(6)：1097-1102.

[2] Rosenberg S, Spiess P, Lafreniere R, *et al*. A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor-infiltrating lymphocytes[J]. Science, 1986, 233(4770): 1318-1321.

[3] Amrendra K, Reese W, Anna EV. Cell therapy with TILs: training and taming T cells to fight cancer[J]. Front Immunol, 2021, 12: 690499.

[4] Amir AJ, Zsiros E, Amaria RN, *et al*. Safety and efficacy of adoptive cell transfer using autologous tumor infiltrating lymphocytes (LN-145) for treatment of recurrent, metastatic, or persistent cervical carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(15_suppl): 2538.

[5] Sarnaik AA, Hamid O, Khushalani NI, *et al*. Lifileucel, a tumor-infiltrating lymphocyte therapy, in metastatic melanoma[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(24): 2656-2666.

[6] Chesney J, Lewis KD, Kluger H, *et al*. Efficacy and safety of lifileucel, a one-time autologous tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) cell therapy, in patients with advanced melanoma after progression on immune checkpoint inhibitors and targeted therapies: pooled analysis of consecutive cohorts of the C-144-01 study[J]. J Immunother Cancer, 2022, 10(12): e005755.

[7] Iovance Biotherapeutics, Inc. Iovance biotherapeutics provides update on biologics license application submission for lifileucel in advanced melanoma[EB/OL]. [2022-12-15]. https://ir.iovance.com/news-releases/news-release-details/iovance-biotherapeutics-provides-update-biologics-license.

[8] Pillai M, Jiang Y, Lorigan PC, *et al*. Clinical feasibility and treatment outcomes with nonselected autologous tumor-infiltrating lymphocyte therapy in patients with advanced cutaneous melanoma[J]. Am J Cancer Res, 2022, 12(8): 3967-3984.

[9] Dafni U, Michielin O, Martin LS, *et al*. Efficacy of adoptive therapy with tumor-infiltrating lymphocytes and recombinant interleukin-2 in advanced cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Oncol, 2019, 30(12): 1902-1913.

[10] Mehta GU, Malekzadeh P, Shelton T, *et al*. Outcomes of adoptive cell transfer with tumor-infiltrating lymphocytes

for metastatic melanoma patients with and without brain metastases[J]. J Immunother, 2018, 41(5): 241-247.

[11] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021年版)[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(10): 954-1040.

[12] 赵毅, 邓鑫. 乳腺癌分子分型与治疗策略[J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(7): 704-708.

[13] Lee HJ, Kim YA, Sim CK, *et al*. Expansion of tumor-infiltrating lymphocytes and their potential for application as adoptive cell transfer therapy in human breast cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(69): 113345-113359.

[14] Zacharakis N, Huq LM, Seitter SJ, *et al*. Breast cancers are immunogenic: immunologic analyses and a phase Ⅱ pilot clinical trial using mutation-reactive autologous lymphocytes[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(16): 1741-1754.

[15] Mayor P, Starbuck K, Zsiros E, *et al*. Adoptive cell transfer using autologous tumor infiltrating lymphocytes in gynecologic malignancies[J]. Gynecol Oncol, 2018, 150(2): 361-369.

[16] Stevanovi S, Helman SR, Wunderlich JR, *et al*. A phase Ⅱ study of tumor-infiltrating lymphocyte therapy for human papillomavirus-associated epithelial cancers[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(5): 1486-1493.

[17] Sakellariou-Thompson D, Forget MA, Hinchcliff E, *et al*. Potential clinical application of tumor-infiltrating lymphocyte therapy for ovarian epithelial cancer prior or post-resistance to chemotherapy[J]. Cancer Immunol Immunother, 2019, 68(11): 1747-1757.

[18] Jimeno A, Papa S, Haigentz M, *et al*. Safety and efficacy of tumor infiltrating lymphocytes(TIL, LN-145) in combination with pembrolizumab for advanced, recurrent or metastatic HNSCC[J]. J Immunoth Cancer, 2020, 8(Suppl 3): A378.

[19] 李疆, 张晓实, 莫浩元, 等. 鼻咽癌患者Epstein-Barr(EB)病毒特异性细胞毒性T淋巴细胞转移继发免疫治疗的临床前期研究[C]. //第九届全国肿瘤生物治疗学术会议论文集, 2006: 178-180.

[20] Creelan BC, Wang C, Teer JK, *et al*. Tumor-infiltrating lymphocyte treatment for anti-PD-1-resistant metastatic lung cancer: a phase 1 trial[J]. Nat Med, 2021, 27(8): 1410-1418.

[21] Massarelli E, Schoenfeld A, Chesney J, *et al*. A phase 2 multicenter study of iovance autologous tumor infiltrating lymphocytes(TIL, LN-145) cell therapy in patients with metastatic NSCLC[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(10): S1012.

[22] Poch M, Hall M, Joerger A, *et al*. Expansion of tumor infiltrating lymphocytes(TIL) from bladder cancer[J]. Oncoimmunology, 2018, 7(9): e1476816.

[23] 李江, 陈耀兵, 陈丽君, 等. 自体肿瘤浸润淋巴细胞联合抗程序性死亡受体-1单抗治疗晚期肝癌的临床研究[J]. 临床外科杂志, 2021, 29(8): 743-747.

[24] Veliça P, Zech M, Stauss H, *et al*. Tuning of mTOR in therapeutic T cells as a strategy to manufacture effector and memory T cells[J]. Blood, 2013, 122(21): 4488.

[25] Khan AB, Carpenter B, Pedro SES, *et al.* Targeting therapeutic T cells to the bone-marrow niche[J]. Lancet, 2017, 389(1): S55.

[26] Alsaieedi A, Holler A, Velica P, *et al*. Safety and efficacy of Tet-regulated IL-12 expression in cancer specific T cells[J]. Oncolmmunology, 2019, 8(3): 1542917

[27] Eggermont A, Robert C, Soria JC, *et al.* Harnessing the immune system to provide long-term survival in patients with melanoma and other solid tumors[J]. Oncoimmunology, 2014, 3(1): e27560.

[28] Toss MS, Miligy I, Al-Kawaza A, *et al*. Prognostic significance of tumor – infiltrating lymphocytes in ductal carcinoma *in situ* of the breast[J]. Mod Pathol, 2018, 31(8): 1226-1236.

[29] Oberg HH, Janitschke L, Sulaj V, *et al.* Bispecific antibodies enhance tumor – infiltrating T cell cytotoxicity against autologous HER-2-expressing high-grade ovarian tumors[J]. J Leukoc Biol, 2020, 107(6): 1081-1095.

[30] 杨怀玉, 宣立学. 不同肿瘤浸润淋巴细胞亚型在三阴性乳腺癌中的研究进展[J]. 中华内分泌外科杂志, 2022, 16(2): 237-240.

[31] Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, *et al*. Tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3 771 patients treated with neoadjuvant therapy[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(1): 40-50.

[32] Würfel F, Erber R, Huebner H, *et al*. TIL gen: a program to investigate immune targets in breast cancer patients – first results on the influence of tumor-infiltrating lymphocytes[J]. Breast Care(Basel), 2018, 13(1): 8-14.

[33] Hwang WT, Adams SF, Tahirovic E, *et al*. Prognostic significance of tumor-infiltrating T cells in ovarian cancer: a meta-analysis[J]. Gynecol Oncol, 2012, 124(2): 192-198.

[34] De Jong RA, Leffers N, Boezen HM, *et al.* Presence of tumor-infiltrating lymphocytes is an independent prognostic factor in type Ⅰ and Ⅱ endometrial cancer[J]. Gynecol Oncol, 2009, 114: 105-110.

[35] Hu B, Sun M, Wang Z, *et al.* Prognostic value of programmed cell death-ligand 1 expression in tumor-infiltrating lymphocytes and viral load in peripheral blood mononuclear cells for Epstein-Barr virus positive nasopharyngeal carcinoma[J]. Clin Chem, 2020, 66(9): 1219-1227.

[36] Hulen T, Chamberlain CA, Svane IM, *et al.* ACT up TIL now: the evolution of tumor-infiltrating lymphocytes in adoptive cell therapy for the treatment of solid tumors[J]. Immuno, 2021, 1: 194-211.

[37] Vignali D, Kallikourdis M. Improving homing in T cell therapy[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2017, 36: 107-116.

[38] Qu R, Kluger Y, Yang J, *et al.* Longitudinal single-cell analysis of a patient receiving adoptive cell therapy reveals potential mechanisms of treatment failure[J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 219.

[39] 祝文君, 胡湛斐, 袁周. 肿瘤浸润淋巴细胞在胰腺癌中研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2021, 29(21): 1207-1214.

[40] 邵瑶健, 孟立娜. 肿瘤浸润淋巴细胞在胃癌免疫治疗中的意义[J]. 浙江医学, 2019, 41(22): 2444-2447.

[41] 何天基, 葛波. 肿瘤浸润淋巴细胞在泌尿系肿瘤中的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(14): 1779-1783.

[42] 杨涵, 陈超, 王冲. 肿瘤浸润性淋巴细胞免疫治疗的研究进展[J]. 上海医药, 2022, 43(11): 17-21.

[43] Zheng L, Qin S, Si W, *et al.* Pan-cancer single-cell landscape of tumor-infiltrating T cells[J]. Science, 2021, 374(6574): abe6474.

（编辑：王 佳）

广 告 索 引

封二 华领医药技术(上海)有限公司
封三 CSL Behring
封底 中国医药工业信息中心
前彩插1 赛诺菲(中国)投资有限公司
前彩插2 《世界临床药物》杂志征订信息
中彩插1 山东罗欣药业集团股份有限公司
中彩插2 北京泰德制药
后彩插1 山东齐鲁制药集团有限公司
后彩插2 上海君实生物医药科技股份有限公司
127页：公益广告