

DOI: 10.53104/yxyjkkx.2026.02.03.006

肿瘤浸润淋巴细胞在乳腺癌中的病理学意义及临床应用研究进展

廖文琪¹

1. 桂林医科大学, 广西 桂林 541199

摘要: 乳腺癌具有明显的组织学和分子生物学异质性, 即使组织学类型、临床分期及分子分型相近, 不同患者的治疗反应和疾病转归仍可能存在较大差异。肿瘤微环境是影响这种差异的重要因素, 肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor-infiltrating lymphocytes, TILs) 能够在常规病理切片中反映机体针对肿瘤形成的局部免疫反应, 近年来逐渐成为乳腺癌病理评价中的重要指标。TILs 的浸润程度与乳腺癌分子亚型、组织学特征、肿瘤侵袭行为和治疗敏感性存在联系, 其中在三阴性乳腺癌和 HER2 阳性乳腺癌中的临床价值较为突出。较高水平的 TILs 通常提示更活跃的抗肿瘤免疫状态, 在部分患者中与较好的治疗反应和预后相关, 但这种关系并非适用于所有分子亚型。本文从乳腺癌病理学特点出发, 分析 TILs 的组成、分布和病理评估方法, 讨论其与乳腺癌分子分型、肿瘤侵袭、新辅助治疗反应及预后的关系, 并结合数字病理、影像学预测和过继性细胞治疗等研究, 探讨 TILs 从病理指标向临床生物标志物转化的现实条件。现有证据表明, TILs 具有较好的临床应用潜力, 但仍受到评价标准、肿瘤空间异质性、不同细胞亚群功能差异等因素影响。将传统形态学评价与免疫表型、数字病理及临床指标结合, 可能是提高 TILs 临床应用价值的重要方向。

关键词: 乳腺癌; 肿瘤浸润淋巴细胞; 病理学; 肿瘤微环境; 预后; 新辅助治疗

Pathological Significance and Clinical Applications of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer: Recent Advances

LIAO Wen-qi¹

1. Guilin Medical University, Guilin 541199, P. R. China

Correspondence to: LIAO Wen-qi

Abstract: Breast cancer is characterized by marked histological and molecular heterogeneity. Even among patients with similar histological types, clinical stages, and molecular subtypes, considerable differences may still exist in treatment response and disease outcomes. The tumor microenvironment is an important factor contributing to such differences. Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) can reflect the local immune response against tumors on routine pathological sections and have gradually become an important indicator in the pathological evaluation of breast cancer. The degree of TIL infiltration is associated with molecular subtypes, histological features, tumor invasive behavior, and treatment sensitivity in breast cancer, with particularly notable clinical value in triple-negative breast cancer and HER2-positive breast cancer. Higher levels of TILs generally indicate a more active antitumor immune state and are associated with better treatment responses and prognosis in some patients, although this relationship is not consistent across all molecular subtypes. From a pathological perspective, this paper analyzes the composition, distribution, and pathological assessment methods

引用格式: 廖文琪. 肿瘤浸润淋巴细胞在乳腺癌中的病理学意义及临床应用研究进展[J]. 医学与健康科学, 2026, 2(3): 45-54.

of TILs, discusses their relationships with breast cancer molecular subtypes, tumor invasion, neoadjuvant treatment response, and prognosis, and further examines the practical conditions for translating TILs from pathological indicators into clinical biomarkers in combination with advances in digital pathology, imaging-based prediction, and adoptive cell therapy. Current evidence suggests that TILs have considerable potential for clinical application, but their use is still limited by factors such as assessment standards, spatial heterogeneity of tumors, and functional differences among lymphocyte subsets. Integrating conventional morphological assessment with immune phenotyping, digital pathology, and clinical indicators may represent an important direction for improving the clinical value of TILs.

Key words: breast cancer; tumor-infiltrating lymphocytes; pathology; tumor microenvironment; prognosis; neoadjuvant therapy

引言

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一，其发生发展并不是单纯由肿瘤细胞自身决定，而是受到肿瘤细胞、间质细胞、免疫细胞以及细胞外基质共同影响。GLOBOCAN 2022 数据显示，2022 年全球女性乳腺癌新发病例约 230 万例，占女性新发恶性肿瘤的重要比例^[1]。目前乳腺癌的病理诊断已经由单纯观察肿瘤形态，逐步扩展到组织学分级、ER、PR、HER2、Ki-67 等多种指标联合评价。上述指标能够帮助确定分子表型和治疗方案，但仍不能完全解释同类型患者之间存在的疗效和预后差异。

肿瘤免疫微环境为理解这种差异提供了新的病理学角度。乳腺癌组织中的淋巴细胞并非单纯伴随肿瘤出现的炎性成分，而可能是机体识别肿瘤抗原后形成局部免疫应答的表现。部分肿瘤组织中可见较为密集的淋巴细胞聚集，而部分肿瘤周围仅存在少量散在淋巴细胞。这种差异与肿瘤自身免疫原性、分子亚型以及免疫逃逸状态有关。

TILs 的特点在于其可以直接通过病理组织观察。国际 TILs 工作组提出，可以在常规 HE 染色切片上按照肿瘤间质面积中单个核炎性细胞所占比例评价间质 TILs，从而使其具有较好的常规病理应用基础^[2]。与需要复杂分子检测的指标相比，TILs 评价的技术门槛相对较低，同时又能够提供肿瘤免疫状态的信息。蔡曦、孙鹏认为，TILs 已经在乳腺癌预后判断及治疗反应预测方面表现出较好的临床价值，而数字

病理的发展还有可能提高评价的客观性和重复性^[3]。

TILs 并不是能够独立决定乳腺癌诊断和治疗的单一指标。不同乳腺癌亚型中的 TILs 数量、细胞组成及临床意义并不完全相同，同一肿瘤内部还可能存在明显的空间差异。只有将其放回乳腺癌病理分型和临床治疗背景中理解，才能避免简单地把“TILs 高”直接等同于“预后好”。从这一点来看，TILs 更适合作为传统病理指标的补充，而不是替代 ER、PR、HER2、Ki-67 和 TNM 分期等已经成熟的评价体系。

1 TILs 的病理学基础及评价方法

1.1 TILs 反映乳腺癌局部免疫状态

TILs 是进入肿瘤组织及肿瘤间质中的淋巴细胞总称，其内部包含不同类型的 T 细胞、B 细胞以及其他具有免疫调节作用的淋巴细胞。不同细胞亚群承担的功能并不相同。CD8+T 细胞具有细胞毒性作用，可以识别并杀伤表达相应肿瘤抗原的细胞；CD4+T 细胞可通过细胞因子和免疫调节参与抗肿瘤反应，其中部分调节性 T 细胞又可能抑制局部免疫反应。B 细胞除参与抗体产生外，还与抗原呈递和局部免疫结构形成有关。正因为 TILs 内部组成复杂，常规 HE 切片看到的“淋巴细胞较多”实际上只是肿瘤免疫状态的总体形态表现。

黄佳慧等指出，三阴性乳腺癌和 HER2 阳性乳腺癌中的 TILs 通常较为丰富，不同 TILs 亚群的生物学功能和预测能力也存在差异^[4]。这一特点提示，肿瘤内大量淋巴细胞聚集并不是

偶然现象,而可能与肿瘤细胞自身所具有的免疫原性有关。当肿瘤细胞产生较多异常蛋白或抗原时,更容易引起免疫系统识别,进而吸引淋巴细胞进入肿瘤局部。与此同时,肿瘤细胞也可以通过 PD-L1 等免疫抑制途径降低淋巴细胞的杀伤能力。因此,病理切片中看到的 TILs 数量实际上反映了“免疫攻击”和“免疫逃逸”共同作用后的结果。

TILs 还具有明显的空间特点。淋巴细胞可以位于肿瘤细胞巢之间,也可以主要分布于肿瘤间质。前者通常称为肿瘤内 TILs,后者称为间质 TILs。乳腺癌目前应用较多的是间质 TILs 评价,其原因在于肿瘤间质面积相对容易确定,重复性也优于直接计算进入肿瘤细胞巢内部的淋巴细胞。病理意义上需要注意的是,TILs 评价关注的不是某个“淋巴细胞热点”,而是整个可评价肿瘤区域的总体状态。如果只选择淋巴细胞最密集部位,很容易高估真实免疫浸润水平。

1.2 HE 切片评价是当前应用基础

TILs 最大的现实优势是可以依托常规病理切片进行评价。按照国际工作组建议,病理医师通常在 HE 切片中确定浸润性癌区域,然后估计肿瘤间质中被单个核炎性细胞占据的面积比例,以百分数记录间质 TILs 水平^[2]。明显坏死区、挤压变形区以及肿瘤范围以外的炎性细胞不宜计入。对于导管原位癌周围的炎性细胞,也应根据具体评价对象区别处理。

这种方法不要求病理医师逐个计数淋巴细胞,而是进行半定量评价,因此比较适合常规工作。问题也来自这种“半定量”特点。不同病理医师对肿瘤间质范围和淋巴细胞密度的视觉判断可能存在差别,特别是在 TILs 分布不均匀的病例中,同一张切片不同区域可以出现完全不同的浸润程度。若活检标本较小,还可能因为取材部位有限而不能代表整个肿瘤。

不同研究使用的高、低 TILs 分界值也并不统一。例如有研究以 10% 作为高低水平分界,也有研究按照中位数或其他阈值分组。阈值不同会直接影响病例分组,也影响研究结果之间的比较。临床病理实践中,与其过度强调某一个人为确定的“高低界限”,将 TILs 作为连续变

量记录往往更能保存原始病理信息。

1.3 免疫组织化学能够进一步解释 TILs 性质

HE 染色可以反映淋巴细胞总体数量,却不能准确说明这些细胞属于何种亚群。免疫组织化学检测 CD8、CD4 等标志物后,可以进一步判断局部免疫反应的组成。例如,同样是较高水平的 TILs,如果主要由具有细胞毒作用的 CD8+T 细胞组成,其生物学意义可能不同于以免疫抑制性细胞为主的浸润。

这也解释了为什么单纯比较“TILs 多少”有时得不到稳定结果。TILs 数量反映的是免疫浸润程度,而细胞亚群反映的是免疫浸润性质,两者并不是同一个概念。从病理评价角度看,HE-TILs 适合承担简便、低成本的基础筛查功能;当需要更准确地解释疗效或开展免疫治疗研究时,可以加入 CD8、PD-L1 等指标,从“数量评价”进一步转向“功能评价”。

2 不同乳腺癌类型中的 TILs 差异

及其病理意义

2.1 三阴性和 HER2 阳性乳腺癌中的免疫浸润更加突出

乳腺癌并不是一种单一疾病。不同分子表型之间存在明显的生物学差异,而 TILs 正是这些差异在肿瘤微环境中的表现之一。已有研究显示,TILs 在三阴性乳腺癌和 HER2 阳性乳腺癌中的水平通常高于激素受体阳性的 Luminal 型乳腺癌^[4]。这两个亚型往往具有较强的增殖活性和更明显的基因异常,同时也可能产生更多可以被免疫系统识别的异常抗原,从而形成较活跃的局部免疫反应。

这一现象具有较强的病理学意义。三阴性乳腺癌缺乏 ER、PR 和 HER2 这些常用治疗靶点,传统情况下治疗选择相对有限。若肿瘤组织中存在大量 TILs,说明患者并非处于完全缺乏免疫反应的状态,而是已经形成一定程度的宿主抗肿瘤免疫。部分淋巴细胞虽然进入了肿瘤组织,却可能受到免疫检查点通路抑制。免疫治疗的作用并不是从零开始建立抗肿瘤免疫,而可能是解除已有免疫细胞受到的抑制。这也是 TILs 在三阴性乳腺癌免疫治疗研究中受到重视

的原因。

HER2 阳性乳腺癌同样可以出现明显的淋巴细胞浸润。HER2 靶向治疗的抗肿瘤作用不仅与直接阻断 HER2 信号有关,还可能涉及抗体依赖的细胞介导细胞毒作用,因此肿瘤局部免疫状态有机会影响治疗结果。TILs 较丰富的 HER2 阳性肿瘤可能表现出更加活跃的免疫反应,这使其在新辅助治疗反应预测中具有一定价值。

2.2 Luminal 型乳腺癌中的意义更加复杂

Luminal 型乳腺癌通常表达 ER 和(或)PR,其治疗更多依赖内分泌治疗。与三阴性和 HER2 阳性乳腺癌相比,这类肿瘤的免疫浸润整体偏低,TILs 的预后价值也没有表现出完全一致的方向。

陈晨、李洪涛对 Luminal 型乳腺癌相关数据的分析显示,复发病例中涉及淋巴细胞激活、T 细胞受体、抗原呈递及 T 细胞分化等免疫相关通路发生变化,说明即使是在通常被认为免疫活性相对较低的 Luminal 型乳腺癌中,淋巴免疫反应仍然可能参与疾病进展^[5]。这一结果说明,对 Luminal 型乳腺癌不能简单得出“TILs 没有意义”的结论,而应理解为其免疫生物学更为复杂。

对于这类患者,TILs 可能需要结合组织学分级、Ki-67 水平、ER 表达强度以及其他免疫指标共同解释。高增殖、高组织学分级的 Luminal 型肿瘤与低增殖 Luminal 型肿瘤可能具有不同的免疫环境。如果忽略内部差异,只根据“Luminal 型”这一大类分析 TILs,很容易削弱真实的病理联系。

2.3 原位癌向浸润癌发展的过程中 TILs 可能发生变化

TILs 的意义还体现在乳腺癌发生发展的早期阶段。导管原位癌的肿瘤细胞仍局限于乳腺导管内,当突破基底膜形成微浸润后,肿瘤与间质、血管和免疫细胞之间的关系明显改变。

葛爱敏等比较 58 例乳腺导管原位癌病例,其中单纯导管原位癌 26 例,伴微小浸润 32 例,结果显示两组 TILs 分布密度存在统计学差异,提示 TILs 与微浸润存在一定联系^[6]。这一现象不能直接解释为 TILs 促进或抑制了肿瘤浸润,

因为横断面病理观察只能说明二者存在关联。但它提示,肿瘤从原位阶段向间质突破时,局部免疫微环境可能同步发生变化。

从病理角度看,癌细胞突破基底膜后会暴露于更加复杂的间质环境,也会产生新的免疫刺激。淋巴细胞聚集有可能是机体对浸润行为形成的反应,也可能反映肿瘤自身具有较高免疫原性。若未来能够结合不同阶段病变的空间免疫特征,有可能进一步理解乳腺癌早期浸润过程。

3 TILs 与乳腺癌侵袭行为及预后的关系

3.1 TILs 不能脱离传统病理指标单独解释

乳腺癌预后受到肿瘤大小、淋巴结状态、组织学分级、分子分型、增殖活性等多种因素共同影响。TILs 属于其中的免疫微环境指标,与传统病理指标之间并不存在完全固定的对应关系。

周志强、杨小娟分析 84 例乳腺癌患者后发现,高低 TILs 组在肿瘤分化程度、TNM 分期、肿瘤大小、淋巴结转移及 HER2 状态等方面未表现出明确差异,而 CD8+T 细胞表达与部分病理特征存在联系^[7]。这一结果很有代表性:总体 TILs 数量和具体免疫细胞亚群所反映的信息并不相同。

病理报告中的组织学分级主要描述癌细胞腺管形成、核异型和有丝分裂情况,TNM 分期反映肿瘤解剖学扩展程度,而 TILs 反映宿主免疫反应。几类指标观察的是肿瘤不同层面,不能要求它们始终保持平行关系。一个体积较大或分期较高的肿瘤仍可能存在明显免疫浸润,一个体积较小的肿瘤也可能几乎缺乏淋巴细胞。因此,TILs 真正增加的是病理评价的“免疫维度”。

3.2 TILs 与肿瘤侵袭形态之间具有联系

除分期和分级外,一些微观形态特征也能够反映肿瘤侵袭能力。肿瘤出芽是指浸润前出现单个或少数癌细胞形成的小细胞簇,通常与上皮间质转化、细胞迁移和侵袭能力增强有

关。

郭锦全等分析 89 例乳腺癌病例发现, TILs 水平与肿瘤出芽数量呈负相关, 高肿瘤出芽组无病生存率为 90%, 低肿瘤出芽组为 98%^[8]。尽管该研究样本量有限, 但其提供了一个值得注意的病理现象: 当肿瘤侵袭前沿出现较明显的出芽时, 局部淋巴细胞浸润反而可能较少。

从肿瘤微环境角度解释, 这可能意味着某些侵袭能力较强的癌细胞不仅具备更强的迁移能力, 也更容易形成免疫逃逸环境。肿瘤前沿是癌细胞与宿主组织直接接触的位置, 若这一位置缺乏有效淋巴细胞反应, 癌细胞可能更容易向周围组织扩散。不过, 目前尚不能仅凭这一相关性确定因果关系, 肿瘤出芽和 TILs 仍需要结合组织学分级、脉管侵犯和淋巴结状态综合判断。

3.3 不同亚型中 TILs 的预后方向并不完全一致

“高 TILs 提示较好预后”是乳腺癌研究中常见的结论, 但这一判断必须附带分子亚型条件。在三阴性和部分 HER2 阳性乳腺癌中, 较高 TILs 通常代表较活跃的抗肿瘤免疫状态, 与较好的治疗敏感性以及部分生存指标相关。Luminal 型中的关系则更加复杂。

这种差异并不矛盾。TILs 是一种宿主反应指标, 它的临床效果取决于癌细胞本身的生物学行为。对于免疫原性较高的肿瘤, 淋巴细胞能够更明显地限制肿瘤发展; 对于免疫原性较低或存在较强免疫抑制机制的肿瘤, 即使存在淋巴细胞, 也不一定意味着这些细胞能够持续发挥有效杀伤作用。

TILs 还可能存在功能衰竭。某些 CD8+T 细胞虽然大量进入肿瘤, 却因为长期受到抗原刺激和免疫检查点信号抑制而逐渐降低功能。如果只观察细胞数量, 就可能把“数量较多但功能受到抑制”的状态误认为完全有效的抗肿瘤反应。这也是单纯使用 HE-TILs 预测所有乳腺癌患者预后存在局限的重要原因。

4 TILs 在乳腺癌治疗反应预测中的价值

4.1 新辅助治疗是 TILs 较有现实价值的应用场景

新辅助治疗是在手术前进行系统治疗, 可以缩小肿瘤、降低临床分期, 并通过术后病理标本直接观察肿瘤对治疗的反应。病理完全缓解是评价新辅助治疗效果的重要指标。由于治疗前通常需要进行穿刺活检, TILs 有机会在治疗开始前就获得, 这使其具备预测指标的现实条件。

蔡仕彬等对 43 例接受新辅助治疗的 HER2 阳性或三阴性乳腺癌患者进行分析, 其中 HER2 阳性 31 例、三阴性 12 例。HER2 阳性病例中 CD8 高表达占 61.3%, 三阴性病例中占 75%; PD-L1 高表达比例分别为 25.6%和 75%。值得注意的是, HER2 阳性乳腺癌中 5 例同时存在 CD8 和 PD-L1 高表达的患者新辅助治疗后均获得乳房原发灶病理完全缓解^[9]。虽然病例数量较少, 尚不足以据此建立临床决策标准, 但结果说明局部免疫状态与治疗敏感性存在联系。

这种联系具有一定生物学合理性。化疗并不只是直接杀伤癌细胞, 部分药物造成肿瘤细胞死亡后还会释放肿瘤抗原, 从而增强免疫识别。对于治疗前已经存在较多 TILs 的肿瘤, 治疗引发的抗原释放可能进一步促进抗肿瘤免疫。因此, 高 TILs 病例有时表现出更高的病理缓解概率。

4.2 TILs 适合与其他标志物组成联合预测体系

单独依靠 TILs 决定新辅助治疗方案仍然不够可靠。乳腺癌治疗本身高度依赖分子分型, 例如 HER2 阳性患者的主要治疗依据仍然是 HER2 状态, 激素受体阳性患者需要考虑 ER、PR 表达, 三阴性患者则需要结合临床分期、PD-L1 等信息选择具体方案。

TILs 更合理的定位是补充现有指标。以三阴性乳腺癌为例, 若患者 TILs 丰富, 同时存在明显 CD8+T 细胞浸润和相应免疫标志物表达, 提示肿瘤处于相对活跃的免疫微环境; 若 TILs 极少, 则可能属于免疫“冷”肿瘤。两类患者即使均被归入三阴性乳腺癌, 其免疫治疗敏感性也可能不同。

HER2 阳性乳腺癌同样可以采用这种思路。HER2 表达决定是否具备抗 HER2 治疗靶点, 而

TILs 反映患者肿瘤周围是否已经形成较强免疫反应。两者结合能够比单一指标提供更多信息。这种“肿瘤细胞指标+肿瘤微环境指标”的评价方式更符合乳腺癌真实的生物学特点。

4.3 治疗后残余肿瘤中的 TILs 也具有研究价值

新辅助治疗前后的 TILs 并不一定保持不变。化疗、靶向治疗及免疫治疗均可能改变肿瘤微环境。部分患者治疗后淋巴细胞浸润增加,部分患者则减少。对于没有获得病理完全缓解的患者,残余癌组织实际上是经过治疗筛选后仍存活的肿瘤细胞,因此其免疫环境可能比治疗前更能反映耐药状态。

这使 TILs 评价从单一时间点扩展到动态观察成为可能。治疗前活检用于预测治疗敏感性,治疗后的手术标本则可以观察免疫环境是否发生改变。若残余肿瘤仍具有丰富的淋巴细胞,却没有被完全清除,需要考虑这些淋巴细胞是否存在功能衰竭或明显免疫抑制;若治疗后 TILs 明显下降,也可能提示原有免疫反应受到改变。

但治疗后组织常出现纤维化、坏死、炎症和组织重塑,TILs 评价区域比未经治疗的肿瘤更加复杂。因此,残余肿瘤中的 TILs 不能简单照搬治疗前的判断方式,需要在明确残余癌床范围的基础上进行评价。

5 TILs 病理评价技术的发展及临床转化

5.1 数字病理有望降低人工评价差异

传统 TILs 评价最大的限制之一是主观性。病理医师需要在显微镜下估计淋巴细胞占肿瘤间质的比例,不同观察者之间可能出现差异。数字切片技术能够将玻璃切片转换为高分辨率全视野图像,计算机算法可以进一步识别肿瘤区域、间质区域和淋巴细胞,为 TILs 定量提供新的方法。

蔡曦、孙鹏指出,深度学习模型已经开始用于乳腺癌 TILs 识别和定量分析,能够对人工视觉评价形成补充^[3]。数字病理的意义并不只

是把病理切片“电子化”,更重要的是把原来依赖经验判断的比例转化为可以重复计算的数据。对于 TILs 这种空间分布明显不均匀的指标,计算机还能够分析淋巴细胞距离癌细胞的远近、局部聚集程度和空间分布模式。

数字病理并不意味着完全替代病理医师。算法训练质量取决于切片染色质量、扫描设备、训练数据和肿瘤类型。乳腺癌组织中还可能存在坏死、纤维化、浆细胞浸润和组织挤压等复杂情况,机器识别同样可能出错。更加现实的应用方式是由算法完成初步识别和定量,再由病理医师复核异常区域。

5.2 从“数量”向“空间分布”评价扩展

传统 TILs 评价主要回答“有多少淋巴细胞”,但免疫细胞位于什么位置同样可能影响其功能。大量淋巴细胞聚集在肿瘤外围而无法进入癌巢,与淋巴细胞已经深入癌细胞之间,在免疫生物学上可能完全不同。

何佳佳采用多光子显微技术研究乳腺癌 TILs 及其空间分布,提出传统 HE 切片比例之外,TILs 在肿瘤微环境中的分布模式也具有潜在的预后价值^[10]。这类技术提示未来病理评价可能由单一百分比逐步扩展到“数量+位置+距离+细胞组成”的多维评价。

不过,多光子显微成像等方法设备要求较高,现阶段更适合研究和技术验证。常规临床病理中,HE 染色仍然具有成本低、操作成熟和易于推广的优势。新技术的价值并不是完全取代 HE,而是帮助解释常规 HE 无法提供的免疫空间信息。

5.3 影像学无创预测可以扩大 TILs 信息的获得范围

TILs 目前主要依靠组织标本评价,而穿刺或手术只能获得有限部位的肿瘤组织。乳腺癌内部具有明显异质性,一块小的活检组织未必能够反映整个肿瘤。影像学可以观察完整病灶,如果某些影像特征与 TILs 具有稳定联系,就可能用于术前无创预测免疫状态。

邬若希对 83 例浸润性乳腺癌患者的对比增强乳腺 X 线摄影资料进行分析,其中低 TILs 组 50 例、高 TILs 组 33 例。结果显示,肿块边

缘、强化曲线以及晚期相对强化程度与病灶大小的比值等特征在不同 TILs 水平之间存在差异,多因素分析中部分影像指标可以独立预测 TILs 水平^[11]。这一结果说明乳腺癌影像表现与肿瘤免疫微环境之间可能存在一定联系。

这种方法目前更适合作为辅助工具,而不能代替组织病理检查。影像学所反映的是肿瘤血供、组织结构和对比剂分布等宏观特点,TILs 则是微观细胞水平指标。二者之间存在间接联系,但不可能完全对应。样本量、设备型号、图像参数和分组阈值也会影响预测模型。未来较合理的方向是把影像组学、病理 TILs 和临床资料结合,建立多模态预测模型,而不是单独依靠一个影像特征判断免疫状态。

6 TILs 从生物标志物向治疗手段延伸的可能

TILs 最初受到关注,主要是因为它可以反映肿瘤组织中的免疫反应。进一步研究后发现,其中部分淋巴细胞本身可以识别肿瘤抗原,这使 TILs 不仅可以作为“观察指标”,还可能成为治疗材料。TIL 过继性细胞治疗通常需要从患者肿瘤组织中分离淋巴细胞,在体外筛选并大量扩增,再重新输入患者体内。其基本思路是利用已经能够识别患者自身肿瘤的免疫细胞,提高有效抗肿瘤细胞的数量。王崇任介绍的 II 期临床研究显示,通过选择能够识别肿瘤新抗原突变的 TILs,过继性细胞治疗已经在包括转移性乳腺癌在内的上皮性恶性肿瘤中显示出一定治疗活性^[12]。这一方向对乳腺癌具有特殊意义。传统免疫检查点抑制治疗依赖患者体内原有抗肿瘤免疫反应,而 TIL 过继治疗试图直接扩大具有肿瘤反应性的淋巴细胞数量。理论上,对于已经能够从肿瘤组织中筛选出特异性 T 细胞的患者,这种治疗可以形成更加个体化的免疫攻击。

但 TIL 细胞治疗距离成为乳腺癌常规治疗仍有较大距离。乳腺癌整体免疫原性低于黑色素瘤等肿瘤,部分患者肿瘤组织中的有效 TILs 数量较少;细胞分离、筛选、扩增过程复杂,治疗周期和成本也较高。患者还需要接受相应的预处理和细胞因子支持,安全性管理要求较高。

因此,TIL 在现阶段乳腺癌中的主要价值仍然是病理生物标志物,细胞治疗属于其临床应用的进一步延伸。

7 当前临床应用面临的问题

7.1 评价标准仍需要进一步统一

TILs 进入常规病理报告的基础是“不同医生得到接近的结果”。目前国际工作组已经形成较明确的形态学评价原则,但实际研究中仍存在 10%、20%、50%以及中位数等不同分界方式。如果不同中心对“高 TILs”的定义不同,即使研究结论表面相似,也很难直接进行比较。临床使用时更适合保留连续百分比。例如报告 sTILs 约为 30%,比单纯报告“高 TILs”能够提供更多原始信息。具体是否属于高水平,可以根据乳腺癌亚型、研究方案或临床指南进一步判断。这样也能够减少因人为阈值改变导致的信息损失。

7.2 肿瘤异质性可能造成取样偏差

乳腺癌同一病灶的中央区、浸润前沿和坏死周围区域可以具有完全不同的免疫细胞密度。粗针穿刺只能取得一部分组织,若恰好取到淋巴细胞丰富区域,就可能高估整个病灶的 TILs;取到免疫细胞较少区域则可能低估。

这一问题对于计划依据 TILs 判断治疗反应的患者尤其重要。手术标本可以观察较大的肿瘤面积,而新辅助治疗前通常只有穿刺标本,两种标本的评价结果不一定完全相同。数字病理和影像学预测虽然能够改善空间采样问题,但目前仍无法完全解决组织异质性。

7.3 “细胞多”并不等于“免疫功能强”

TILs 评价最容易产生的误解是把数量和功能等同起来。实际上,大量进入肿瘤的 T 细胞可以处于活化状态,也可能处于衰竭状态;某些免疫细胞具有抗肿瘤作用,某些细胞则可能抑制免疫反应。因此,HE 切片上的 TILs 比例更适合被理解为局部免疫活动的“总体强度指标”,而不是完整的免疫功能检测。

未来提高 TILs 临床价值,需要在简单形态评价和复杂免疫分析之间找到平衡。所有患者均进行昂贵的多重免疫检测并不现实,但可以

先利用 HE-TILs 筛选具有明显免疫特征的病例,再针对部分患者进行 CD8、PD-L1 或其他免疫指标检测。这样既保留常规病理的可操作性,也能够提高特殊病例的解释能力。

7.4 TILs 尚不能替代成熟的乳腺癌诊疗指标

TILs 具有预后和疗效预测潜力,但目前不能据此独立修改所有乳腺癌患者的治疗方案。ER、PR、HER2、Ki-67、组织学分级、肿瘤大小、淋巴结状态和临床分期仍然是乳腺癌诊疗的重要依据。TILs 更适合补充这些传统指标。当两个患者具有相同的 HER2 状态、相近的分期和组织学分级,却表现出明显不同的 TILs 水平时,TILs 可以提供原有病理体系没有包含的免疫信息。在三阴性及 HER2 阳性乳腺癌、新辅助治疗评价和免疫治疗相关场景中,这种补充价值更加明显。

8 TILs 临床应用的发展方向

乳腺癌 TILs 研究的重点正在由“证明它有没有意义”逐渐转向“怎样使这一指标真正稳定地用于临床”。其中一个关键方向是进一步规范病理评价。统一取材方式、评价区域、记录形式和质量控制标准,能够减少不同医院和不同病理医师之间的差异。对于常规 HE 切片,保留连续百分比结果,同时注明评价的是间质 TILs,可以提高报告信息的完整性。

数字病理是提高重复性的另一条路径。人工智能可以在全切片范围识别癌区、间质和淋巴细胞,减少因只观察局部高密度区域造成的偏差。更进一步,可以把 TILs 密度与其到癌细胞的距离、肿瘤侵袭前沿的分布以及不同免疫细胞之间的空间关系结合。届时 TILs 可能不再只是“20%”或“40%”这样的单一数字,而成为能够描述肿瘤免疫结构的病理指标。

多指标联合也是必要方向。乳腺癌本身已经形成较成熟的分子分型体系,TILs 没有必要脱离这一体系单独建立新的分类。将 TILs 与 ER、PR、HER2、Ki-67、PD-L1、CD8 以及治疗前后病理变化结合,更容易形成有实际意义的风险分层。例如,同样属于三阴性乳腺癌,可以进一步根据 TILs 及免疫标志物区分免疫活跃和免疫相对缺乏的患者;同样属于 HER2 阳性乳腺

癌,也可以利用 TILs 辅助解释新辅助治疗敏感性的差异。

TILs 还需要从静态指标转向动态指标。单次手术切片只能记录某一个时间点的肿瘤免疫状态,而患者接受治疗后,肿瘤细胞和免疫细胞都会发生变化。比较治疗前穿刺标本和治疗后残余肿瘤中的 TILs,可以观察治疗是否激活或削弱局部免疫反应。若能够进一步与病理完全缓解、复发和生存数据建立稳定联系,TILs 可能在新辅助治疗后的风险判断中发挥更大作用。

影像学、数字病理和细胞治疗的发展又进一步扩大了 TILs 的应用范围。影像能够在不增加组织损伤的情况下观察整个病灶,数字病理能够对免疫微环境进行精细定量,而 TIL 过继治疗则把 TILs 从“预测疾病”的标志物转化为“治疗疾病”的细胞资源。这些方向目前成熟程度不同,但共同说明 TILs 的价值已经超出传统炎性细胞计数,其背后真正值得关注的是乳腺癌与宿主免疫系统之间的关系。

9 结论

肿瘤浸润淋巴细胞是乳腺癌免疫微环境中具有代表性的病理成分,其浸润程度能够反映宿主针对肿瘤形成的局部免疫反应。TILs 在不同乳腺癌亚型中的分布并不相同,三阴性和 HER2 阳性乳腺癌通常具有较明显的淋巴细胞浸润,其预后和疗效预测价值也相对突出;Luminal 型乳腺癌中的免疫特征较为复杂,需要结合肿瘤分级、增殖状态及其他免疫指标进行解释。TILs 还与乳腺癌微浸润、肿瘤出芽及新辅助治疗反应等病理和临床现象存在联系。

现阶段,HE 切片上的间质 TILs 评价具有操作简单、成本较低和容易纳入常规病理流程的优势,但人工半定量判断、评价阈值不统一以及肿瘤内部空间异质性限制了其进一步推广。TILs 数量也不能完全代表免疫细胞功能,因此不能脱离乳腺癌分子分型和其他病理指标独立解释。数字病理、免疫组织化学和空间分析技术有望提高 TILs 评价的客观性,并进一步明确不同细胞亚群的作用。

在临床应用上,TILs 目前更适合作为 ER、

PR、HER2、Ki-67 和 TNM 分期等指标的补充,特别是在三阴性乳腺癌、HER2 阳性乳腺癌以及新辅助治疗疗效预测中具有较好的应用基础。未来若能够建立统一的评价标准,并将 TILs 与免疫表型、数字病理、影像特征和治疗反应进行

整合,其病理学信息有望更加准确地转化为患者分层和个体化治疗依据。

参考文献:

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022 estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer Journal for Clinicians, 2024, 74(3):229-263.
- [2] Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes(TILs) in breast cancer by an International TILs Working Group 2014[J]. Annals of Oncology, 2015, 26(2):259-271.
- [3] 蔡曦, 孙鹏. 乳腺癌肿瘤浸润淋巴细胞病理评估及深度学习应用研究进展[J]. 中华病理学杂志, 2025, 54(3):298-304.
- [4] 黄佳慧, 陈小松, 沈坤炜. 肿瘤浸润淋巴细胞在乳腺癌中的研究进展[J]. 中华外科杂志, 2015, 53(9):714-717.
- [5] 陈晨, 李洪涛. 肿瘤浸润淋巴细胞在 Luminal 型乳腺癌中的浸润特征及临床意义[J]. 蚌埠医学院学报, 2024, 49(11):1438-1442, 1446.
- [6] 葛爱敏, 郝婷, 韩方征, 董唯一. 乳腺导管原位癌肿瘤浸润淋巴细胞情况分析[J]. 菏泽医学专科学校学报, 2019, 31(3):41-42.
- [7] 周志强, 杨小娟. 乳腺癌切片 CD8+T 细胞表达水平及肿瘤浸润淋巴细胞与患者病理特征的关系[J]. 大医生, 2023, 8(14):100-102.
- [8] 郭锦全, 陈芳, 何丽萍. 肿瘤出芽与乳腺癌临床病理特征、肿瘤浸润淋巴细胞及患者预后的相关性探讨[J]. 中国现代医生, 2020, 58(5):30-33.
- [9] 蔡仕彬, 江姜乐, 刘鹏鹏, 周毅, 郑琰, 陈述政. 肿瘤浸润淋巴细胞、CD8、PD-L1 和 CTLA-4 在乳腺癌新辅助治疗效果中的预测价值[J]. 现代实用医学, 2023, 35(9):1160-1163.
- [10] 何佳佳. 多光子显微技术用于乳腺肿瘤浸润淋巴细胞的预后预测研究[D]. 福州:福建师范大学, 2023.
- [11] 邬若希. 对比增强乳腺 X 线摄影评估乳腺癌肿瘤浸润淋巴细胞水平的临床应用研究[D]. 苏州:苏州大学, 2025.
- [12] 王崇任. 具有新抗原突变反应的肿瘤浸润淋巴细胞应用于转移性乳腺癌的过继性细胞治疗: 一项 II 期临床研究[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(31):2464.

版权声明

© 2026 作者版权所有。本文依据“知识共用署名 4.0 国际授权合约”(CC BY 4.0) 以开放获取方式发布。该许可允许使用者在任何媒介中自由使用、复制、传播与改编文章(含商业用途), 惟须明确署名原作者及出处, 并注明所作修改(如有)。完整协议详见: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.zh-hans>

出版声明

所有出版物中的陈述、观点及资料仅代表作者及供稿者个人立场，与 Brilliance Publishing Limited 及/或编辑人员无关。Brilliance Publishing Limited 及/或编辑人员对因内容所提及的任何理念、方法、说明或产品所导致的人身或财产损害概不负责。