

乳腺癌TILs与新辅助疗效之间相关性研究

傅腾超¹, 赵晓辉², 牛婷婷², 吴 琍^{2*}

¹青岛大学, 山东 青岛

²青岛大学附属医院, 山东 青岛

收稿日期: 2022年7月8日; 录用日期: 2022年8月4日; 发布日期: 2022年8月11日

摘 要

乳腺癌已经成为危害女性健康最常见的恶性肿瘤之一, 且发病率逐年上升, 严重危害女性的生命健康。乳腺癌的生存环境不仅由肿瘤细胞组成, 还包括与肿瘤相互接触的细胞, 这些共同构成了肿瘤微环境, 在肿瘤微环境中, 肿瘤浸润淋巴细胞起到了重要作用, 有研究证明, TILs与新辅助化疗的疗效相关, 在不同亚型当中, TILs的作用也不尽相同, 研究TILs对我们预测乳腺癌患者的预后将会产生重要意义。

关键词

肿瘤浸润淋巴细胞, 免疫微环境, 疗效

Research on the Correlation between TILs and Neoadjuvant Efficacy in Breast Cancer

Tengchao Fu¹, Xiaohui Zhao², Tingting Niu², Li Wu^{2*}

¹Qingdao University, Qingdao Shandong

²The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Jul. 8th, 2022; accepted: Aug. 4th, 2022; published: Aug. 11th, 2022

Abstract

Breast cancer has become one of the most common malignant tumors endangering women's health, and the incidence is increasing year by year, seriously endangering women's life and health. Breast cancer survival environment is not only composed of tumor cells, including the contact with tumor cells. These constitute the tumor microenvironment. In tumor microenvironment, the tumor infiltrating lymphocytes play an important role. Research has shown that TILs are associated with the

*通讯作者 E-mail: wuliqd@163.com

curative effect of neoadjuvant chemotherapy. Among different subtypes, the role of TILs is also different. The research of TILs is of great significance for us to predict the prognosis of breast cancer patients.

Keywords

Tumor Infiltrating Lymphocytes, Immune Microenvironment, Efficacy

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

乳腺癌已经成为危害女性健康最常见的恶性肿瘤之一，且发病率逐年上升，给社会生活带来严重的疾病负担，严重危害生命健康[1]。目前乳腺癌的发病率在女性恶性肿瘤中居第一位，死亡率居第四位[2]。研究表明，乳腺癌是一种多种因素引起起来的复杂疾病，治疗方式有手术治疗、新辅助化疗、内分泌治疗、分子靶向治疗、生物免疫治疗等多种治疗方式[3]，其中手术联合化学治疗(也称新辅助治疗)在临床中最为常见[4]。在乳腺癌的整个治疗过程中，新辅助治疗占有重要地位，它的出现提高了恶性肿瘤手术的可能性，越来越成为乳腺癌治疗过程中不可缺少的部分[5]。乳腺癌新辅助治疗后的病理评估是一个复杂的过程，病理完全缓解是新辅助化疗疗效的重要指标，它的出现往往对患者的生活质量产生积极影响[6]。

2. 免疫微环境(Tumor Microenvironment, TME)

众多研究表明，乳腺癌的发生是众多因素作用的结果，乳腺癌生存的环境不仅是由肿瘤细胞组成，还包括与肿瘤相互接触的细胞，这些共同构成了肿瘤微环境[7]。这些细胞大致可分为：内皮细胞、基质细胞和免疫细胞。组成微环境的各类细胞，能够通过细胞与细胞接触或是通过产生细胞外基质复合物、形成微环境的可溶性因子与癌细胞进行复杂的相互作用[8]。另外，乳腺癌微环境的各种成分，如抑制性免疫细胞、可溶性因子和改变的细胞外基质共同作用，阻碍有效的抗肿瘤免疫，促进乳腺癌进展和转移[9]。另有研究证明，在乳腺癌的治疗中，通过对乳腺癌的细胞毒性治疗和抗 HER2 治疗能够通过免疫原性细胞死亡和抗体依赖性细胞毒性进一步激活免疫系统，进而通过免疫作用于癌细胞，从而抑制癌细胞的增殖。此外，在 HER2 过表达类型中，HER2 本身作为肿瘤相关新抗原，直接触发免疫系统，从而产生免疫反应[10]，这些都依赖于肿瘤的免疫微环境理论的基础。

3. 肿瘤浸润淋巴细胞(Tumor Infiltrating Lymphocytes, TILs)

TILs 是指在肿瘤癌巢内及间质中存在的、与肿瘤细胞密切接触的细胞群，这类细胞群主要以淋巴细胞为主，在肿瘤的微环境中起着重要的作用[11]。淋巴细胞和肿瘤细胞之间的相互作用可能调节肿瘤的进展，并最终影响化疗和靶向治疗等抗癌治疗的活性[12]。近几十年来，不断积累的高质量证据也证明了 TILs 在乳腺癌新辅助治疗的作用。

目前认为 TILs 的组成为 60% 的 T 细胞、20% 的 B 细胞、5% 的 NK 细胞和巨噬细胞及少量的树突状细胞，其中 T 细胞又包括 20% 的细胞毒性 CD8⁺ T 细胞和 40% 的辅助 CD4⁺ T 细胞、细胞毒性 T 细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)和辅助性 T 淋巴细胞(helper T cell, Th) [13]。

在乳腺癌当中,不同亚型的 TILs 比例是不同的,三阴型和 HER2 阳性的乳腺癌与 luminal 相比,通常表现出更大的 TILs 浸润。有研究通过对近 14,000 例乳腺癌患者进行研究,发现三阴型乳腺癌是 TILs 浸润最常见的类型,其次是 HER2 过表达类型, luminal 型 TILs 最少[12]。

2016 年国际免疫-肿瘤生物标志物工作组(International Immuno-oncology Biomarker Working Group)开展的 TILs 进行了研究,该工作组提供了临床研究和诊断实践中肿瘤免疫学参数的标准化报告。大致概括为:采用标准化的 HE 染色方法,找到所需要的肿瘤区域,划清肿瘤区域与间质区域(肿瘤内 TILs 的定义是指癌巢内的淋巴细胞之间相互接触,并与癌细胞之间相互作用;而间质 TILs 则分布在肿瘤细胞间质,不直接接触癌细胞),确定好肿瘤间质的面积大小,使用低倍镜查找间质的浸润细胞,从而评估间质 TILs 的百分比[14] [15]。乳腺癌 TILs 的标准化评估方法及结合标准预后因素和 TIL 数量的综合临床病理预后模型[16],为后来的 TILs 研究提供了规范。

3.1. T 淋巴细胞

在众多的免疫细胞中,T 淋巴细胞在抗肿瘤免疫反应中起关键作用。CD8+ T 细胞是进行免疫监测的主要免疫细胞,用于监测来自癌细胞的抗原和发展成的恶性肿瘤。CD8+ T 细胞经 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)抗原识别激活,能够快速增殖并分化为细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL),以细胞与细胞接触的方式,通过表面抗原识别靶细胞后,效应体 CD8+ T 细胞释放含有穿孔素、颗粒酶和丝氨酸蛋白酶的溶解颗粒消灭癌细胞[17]。

启动细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)通常需要 CD4+ T 辅助淋巴细胞的参与[18],最近,基因工程技术能够通过将抗原受体转移到体外激活的 T 细胞,如 TCR 工程 T 细胞和嵌合抗原受体 T 细胞,能够持续产生大量的癌症特异性 T 细胞,用于乳腺癌的免疫治疗[19]。

调节性 T 细胞(regulatory cell, Treg)能够以抗原特异性的方式调节免疫反应,被激活的 Treg 也以非特异性的方式发挥作用。Treg 通过其高亲和力的 IL-2 受体消耗 IL-2,IL-2 会介导和刺激 CD8+效应 T 细胞的细胞毒性。

3.2. B 淋巴细胞

B 淋巴细胞能够产生细胞因子(IL-6, IL-10, TNF- α)参与调节巨噬细胞、树突状细胞、NK 细胞及 T 细胞的功能,从而对免疫起到调节作用。在接受新辅助化疗的乳腺癌患者中,CD20+B 细胞的浸润已被证明是病理完全缓解的一个有用预测因子[20]。据报道,活化的 B 细胞将有助于预防乳腺癌的转移。这种作用通过增强细胞毒性和细胞因子干扰素(IFN)- γ 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子的分泌来促进抗肿瘤 T 细胞免疫。肿瘤浸润 B 细胞已在各种实体肿瘤中被检测到,肿瘤进展受到 B 细胞和 T 细胞相互作用,然而, B 细胞在调节癌症治疗效果中的直接作用仍存在争议[20] [21]。

B 细胞通过分泌 IgG 负向调节肿瘤活性,促进 T 细胞反应,直接杀死癌细胞,同时通过产生免疫抑制细胞因子,正向调节肿瘤活性,在肿瘤免疫中发挥多种作用[20] [22] [23]。

肿瘤浸润 B 细胞除可以作为一种标志物来揭示与肿瘤生长相关的癌特异性蛋白的表达此外,还可通过分泌 IgG 促进树突状细胞诱发的 T 细胞激活。可预防乳腺癌复发抗原特异性 IgG 是由 B 细胞对肿瘤相关淋巴结中的肿瘤细胞做出反应而分泌的,活化的 B 细胞转移有助于预防乳腺癌的肺转移[17]。

除在产生抗体中发挥作用外,肿瘤引流淋巴结中的 B 细胞能通过细胞与细胞之间的接触杀死癌细胞,此外,肿瘤引流淋巴结 B 细胞还能分泌穿孔素杀死肿瘤细胞。肿瘤浸润 B 细胞在乳腺肿瘤免疫中具有积极的调节作用,总的来说,效应 B 细胞可以通过其抗原呈递、三级淋巴结构形成和抗体产生等功能来促进抗肿瘤免疫[24] [25] [26]。

3.3. 树突状细胞(Dendritic Cell, DC)

DC 细胞是适应性免疫系统的重要角色。有研究表明, 未成熟 DCs 一般驻留在肿瘤内, 成熟 DCs 通常选择性粘附在瘤周区域。此外, 据报道, 树突状细胞的存在与其他免疫生物标志物如一般 TILs、T 调节亚群和 T 细胞毒性亚群以及三级淋巴组织有良好的相关性[27] [28]。DCs 会摄取和处理肿瘤相关抗原, 在其表面呈现 MHC 复合物, CD8+ T 细胞表面的 T 细胞抗原受体(TCR)识别 DCs 上的 MHC 复合体, 结合并以抗原特异性的方式被激活, 进而发挥免疫作用。树突状细胞能够在外围捕获和处理抗原, 表达淋巴细胞共刺激分子 CD80 和 CD86, 并迁移到淋巴器官当中, 分泌细胞因子启动免疫反应[29], 增强激活 CD8+ T 细胞的能力, 促使 T 细胞进行克隆扩张, 形成一个大的 CD8+效应 T 细胞池, 产生免疫效应[30]。

3.4. 自然杀伤细胞(Natural Killer Cell, NK)

NK 细胞是机体固有免疫系统的细胞成员, 在癌症免疫过程中代表免疫监视和消除的关键中介。NK 细胞主要通过两种方式表现出抗肿瘤潜能: 分泌关键细胞因子如 IFN- γ 、TNF- α 和 GM-CSF, 以及通过其激活受体直接与肿瘤细胞结合诱导凋亡。然而, 它们在影响乳腺癌预后和治疗的反应方面的作用尚未得到充分的研究[31]。此外, 在一组接受新辅助治疗的局部晚期乳腺癌患者的小型回顾性队列研究中, 治疗前样本中 NK 细胞(CD56+)水平较高与较好的 pCR 率显著相关。NKs 参与抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用(Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)介导抗 Her2 单克隆抗体的作用机制是公认的。有趣的是, 几种旨在通过抗 Her2 药物(通过 ADCC)增强 NK 细胞效应功能的策略目前正在研究中, 结果有待观察[30]。

4. 乳腺癌亚型

肿瘤组织浸润可预测新辅助化疗的疗效。我们对两项大型新辅助治疗研究共纳入的 1058 名患者的治疗前核心活检样本进行了检查, 并调查了间质炎症细胞(间质淋巴细胞)和瘤内炎症细胞(瘤内淋巴细胞)的存在。此外, 在蛋白质和 RNA 水平上评价乳腺癌组织中淋巴细胞募集和浸润的分子标记物[32]。在新辅助治疗的疗效评价中, 病理完全缓解显著(pathological complete response, pCR)占有重要地位, 有研究表明 pCR 在高危乳腺癌亚型个体患者长期预后改善中起到了重要作用。获得 pCR 的患者具有较低的全身和局部复发率, pCR 预测了良好的生存期, 无论亚型如何[33]。最广泛接受的病理完全缓解(pCR)定义包括乳腺和腋窝淋巴结标本中无残留侵袭性疾病。

4.1. 三阴性乳腺癌

在评估三阴性乳腺癌(Triple negative breast cancer, TNBC)治疗后 TILs 和预后的相关性临床研究中, Denkert 等在 2010 年首次报道了 TILs 与乳腺癌预后的关系。数据显示, 较高数量的 TILs 与预后有很强的相关性, 特别是在接受辅助化疗的早期三阴性乳腺癌中。预后效应与乳腺癌事件风险的对数呈线性关系: TIL 数量每增加 10%, 乳腺癌复发或死亡的风险、远处复发或死亡的风险以及单独死亡的风险均显著降低 13%、17%和 16% [34]。研究也通过对 114 例接受蒽环类药物化疗的乳腺癌患者和 1062 例未接受化疗的乳腺癌患者的基因组学进行比较, 发现蒽环类化疗药物能够增加了 I 型免疫应答, 且在蒽环类药物治疗的患者中 CD8+ T 细胞(HR 0.72 95% CI 0.59~0.82, $p = 0.005$)表达增加与 pCR 的改善有关[32] [35]。

近年来发现作为 TNBC 重要的预后因素和生物标志物的基因表达谱, 也与免疫和 TILs 相关。Criscitello 等人发现, 基因表达谱结合 HLF、CXCL13、SULT1E1 和 GBP1 的表达水平[36], 可以预测 TNBC 患者新辅助后 TILs 的程度, 进而与无病生存期(disease free survival, DFS)和 pCR 相关。

在三阴性乳腺癌中, TILs 作为化疗获益的预测性生物标志物在新辅助化疗的过程中, 已被提出作为

长期临床获益的替代终点[36]。

4.2. HER2+乳腺癌

有研究通过对 498 名乳腺癌患者的分析,评估了来自两个试验(GeparQuattro 和 GeparQuinto)的 TILs,证实了 TILs 作为新辅助治疗中 Her2 阳性乳腺癌的一个连续变量的预测和预后价值,此外,多变量分析发现 TILs 增加 10%是 pCR 的独立预测因子。

在早期 HER2+乳腺癌中,在含有曲妥珠单抗的化疗方案存在的情况下,以及在曲妥珠单抗和帕妥珠单抗的早期和晚期患者中,观察到高 TILs 和改善预后之间的正相关[37]。

4.3. Luminal 型乳腺癌

一项探索性分析显示,在对 717 例接受辅助化疗的患者(高风险患者)中的研究中,根据肿瘤内面积比例将 TILs 分为低(<10%)、中(10%~50%)和高(>50%),高 TILs 与更好的 DFS 相关。但在整个人群中,TILs 水平和预后之间还未展现出显著的相关性,可能与雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性的肿瘤具有较低的免疫原性有关,或是 luminal 乳腺癌患者较低的 pCR 所造成的偏倚有关。然而,高 TILs 与乳腺癌中具有高 Ki-67 显著相关,二者之间的相关性有待进一步证实[37]。

另有研究证明在雌激素受体阳性肿瘤中大量的组织中叉头样转录因子(forkhead box protein 3, FOXP3)阳性的细胞可以识别高危患者,并预测 5 年后复发的风险。相反,在另一项对 563 例雌激素阳性肿瘤的探索性分析中,不良预后往往与高 CD8+ T 细胞浸润相关,与 CD4+和 FOXP3+细胞与预后无显著相关性。淋巴细胞浸润(尤其是 FOXP3+成分)更常出现在 PI3K 下游磷酸化增加的肿瘤中,提示该途径对免疫微环境组成的影响[38] [39],或将成为将来的研究方向。

5. 总结

乳腺癌已经成为危害女性健康的头号杀手,每年导致死亡人数不断上升,化疗、靶向治疗、内分泌治疗等乳腺癌新辅助治疗长期以来一直被用于降低疾病的晚期发生率,提高肿瘤可切除性,并有可能减少乳腺和腋窝手术的范围,特别是对于 HER2 阳性和三阴性乳腺癌。已经有证据明确显示可以降低乳腺癌的死亡率,提高生活质量。新辅助治疗后能够根据病理反应,定制临床可用的辅助全身治疗方案的能力,以及可作为寻找新药物和反应疗效的生物标志物的一条途径[3]。

TILs 在乳腺癌患者预后和对全身治疗的反应方面的作用越来越重要,在接受辅助或新辅助治疗的三阴性乳腺癌和早期 HER2 过表达类型的乳腺癌患者中,已被证明对预后具有强烈的预测作用,在其他接受标准新辅助治疗的患者亚型中也可以实现 pCR 的预测。基于这些可靠的数据,在三阴性乳腺癌中,TILs 的常规定量和报告作为一种预后生物标志物推荐,在早期三阴性乳腺癌中的临床有效性最近达到了 1B 级证据[34] [40]。

然而,在 2021 年的 St. Gallen 会议上,关于 TILs 的数据仍被认为不够充分,无法用于选择特定化疗方案和决定是否停止化疗。因此,目前不建议临床医生仅根据 TILs 改变治疗决定,因为这需要 IA 级证据[31] [34]。尽管 TILs 在三阴性乳腺癌和 HER2 过表达型中的作用已经被证实有效,但在 luminal 型仍然存在争议,有待进一步研究,以明确 TILs 在整个乳腺癌中的作用。

参考文献

- [1] 李宜臻, 郑怡, 邓玉皎, 等. 1990~2019 中国女性乳腺癌疾病负担及危险因素研究[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(8): 876-881.
- [2] 赫捷, 陈万青, 李霓, 等. 中国女性乳腺癌筛查与早诊早治指南(2021, 北京) [J]. 中国肿瘤, 2021, 30(3): 161-191.

- [3] Lee, K., Kruper, L., Dieli-Conwright, C.M. and Mortimer, J.E. (2019) The Impact of Obesity on Breast Cancer Diagnosis and Treatment. *Current Oncology Reports*, **21**, Article No. 41. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0787-1>
- [4] de la Mare, J.A., Contu, L., Hunter, M.C., et al. (2014) Breast Cancer: Current Developments in Molecular Approaches to Diagnosis and Treatment. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, **9**, 153-175. <https://doi.org/10.2174/15748928113086660046>
- [5] Shien, T. and Iwata, H. (2020) Adjuvant and Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **50**, 225-229. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyz213>
- [6] Wang-Lopez, Q., Chalabi, N., Abrial, C., et al. (2015) Can Pathologic Complete Response (pCR) Be Used as a Surrogate Marker of Survival after Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer? *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **95**, 88-104.
- [7] Deepak, K.G.K., Vempati, R., Nagaraju, G.P., et al. (2020) Tumor Microenvironment: Challenges and Opportunities in Targeting Metastasis of Triple Negative Breast Cancer. *Pharmacological Research*, **153**, Article ID: 104683. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104683>
- [8] Park, S. and Yi, G. (2022) Development of Gene Expression-Based Random Forest Model for Predicting Neoadjuvant Chemotherapy Response in Triple-Negative Breast Cancer. *Cancers*, **14**, 881.
- [9] Salemme, V., Centonze, G., Cavallo, F., et al. (2021) The Crosstalk between Tumor Cells and the Immune Microenvironment in Breast Cancer: Implications for Immunotherapy. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 610303. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.610303>
- [10] Lei, X., Lei, Y., Li, J.K., et al. (2020) Immune Cells within the Tumor Microenvironment: Biological Functions and Roles in Cancer Immunotherapy. *Cancer Letters*, **470**, 126-133. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.11.009>
- [11] Savas, P., Caramia, F., Teo, Z.L. and Loi, S. (2014) Oncogene Addiction and Immunity: Clinical Implications of Tumour Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancers Overexpressing the HER2/Neu Oncogene. *Current Opinion in Oncology*, **26**, 562-567. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000131>
- [12] Dieci, M.V., Miglietta, F. and Guarneri, V. (2021) Immune Infiltrates in Breast Cancer: Recent Updates and Clinical Implications. *Cells*, **10**, 223.
- [13] Gonzalez-Ericsson, P.I., Stovgaard, E.S., Sua, L.F., et al. (2020) The Path to a Better Biomarker: Application of a Risk Management Framework for the Implementation of PD-L1 and TILs as Immuno-Oncology Biomarkers in Breast Cancer Clinical Trials and Daily Practice. *The Journal of Pathology*, **250**, 667-684. <https://doi.org/10.1002/path.5406>
- [14] Salgado, R., Denkert, C., Demaria, S., et al. (2015) The Evaluation of Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) in Breast Cancer: Recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Annals of Oncology*, **26**, 259-271. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu450>
- [15] Hendry, S., Salgado, R., Gevaert, T., et al. (2017) 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 2: TILs in Melanoma, Gastrointestinal Tract Carcinomas, Non-Small Cell Lung Carcinoma and Mesothelioma, Endometrial and Ovarian Carcinomas, Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, Genitourinary Carcinomas, and Primary Brain Tumors. *Advances in Anatomic Pathology*, **24**, 311-335. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000161>
- [16] Romagnoli, G., Wiedermann, M., Hübner, F., et al. (2017) Morphological Evaluation of Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) to Investigate Invasive Breast Cancer Immunogenicity, Reveal Lymphocytic Networks and Help Relapse Prediction: A Retrospective Study. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article No. 1936.
- [17] Jiang, X., Xu, J., Liu, M., et al. (2019) Adoptive CD8⁺ T Cell Therapy against Cancer: Challenges and Opportunities. *Cancer Letters*, **462**, 23-32. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.07.017>
- [18] Schmidt, M., Weyer-Elberich, V., Hengstler, J.G., et al. (2018) Prognostic Impact of CD4-Positive T Cell Subsets in Early Breast Cancer: A Study Based on the FinHer Trial Patient Population. *Breast Cancer Research*, **20**, Article No. 15. <https://doi.org/10.1186/s13058-018-0942-x>
- [19] Jensen, M.C. (2015) Immunology. Synthetic Immunobiology Boosts the IQ of T Cells. *Science*, **350**, 514-515. <https://doi.org/10.1126/science.aad5289>
- [20] Kobayashi, S., Watanabe, T., Suzuki, R., et al. (2016) TGF- β Induces the Differentiation of Human CXCL13-Producing CD4⁺ T Cells. *European Journal of Immunology*, **46**, 360-371. <https://doi.org/10.1002/eji.201546043>
- [21] Horii, M. and Matsushita, T. (2021) Regulatory B Cells and T Cell Regulation in Cancer. *Journal of Molecular Biology*, **433**, Article ID: 166685. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2020.10.019>
- [22] Okada, M., Chikuma, S., Kondo, T., et al. (2017) Blockage of Core Fucosylation Reduces Cell-Surface Expression of PD-1 and Promotes Anti-tumor Immune Responses of T Cells. *Cell Reports*, **20**, 1017-1028. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.07.027>

- [23] Huang, M., O'Shaughnessy, J., Zhao, J., *et al.* (2020) Evaluation of Pathologic Complete Response as a Surrogate for Long-Term Survival Outcomes in Triple-Negative Breast Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **18**, 1096-1104. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.7550>
- [24] Xia, Y., Tao, H., Hu, Y., *et al.* (2016) IL-2 Augments the Therapeutic Efficacy of Adoptively Transferred B Cells Which Directly Kill Tumor Cells via the CXCR4/CXCL12 and Perforin Pathways. *Oncotarget*, **7**, 60461-60474. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11124>
- [25] Cabrita, R., Lauss, M., Sanna, A., *et al.* (2020) Tertiary Lymphoid Structures Improve Immunotherapy and Survival in Melanoma. *Nature*, **577**, 561-565. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1914-8>
- [26] Helmink, B.A., Reddy, S.M., Gao, J., *et al.* (2020) B Cells and Tertiary Lymphoid Structures Promote Immunotherapy Response. *Nature*, **577**, 549-555. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1922-8>
- [27] Bell, D., Chomarat, P., Broyles, D., *et al.* (1999) In Breast Carcinoma Tissue, Immature Dendritic Cells Reside within the Tumor, Whereas Mature Dendritic Cells Are Located in Peritumoral Areas. *Journal of Experimental Medicine*, **190**, 1417-1426. <https://doi.org/10.1084/jem.190.10.1417>
- [28] Lee, H., Lee, H.J., Song, I.H., *et al.* (2018) CD11c-Positive Dendritic Cells in Triple-Negative Breast Cancer. *In Vivo*, **32**, 1561-1569. <https://doi.org/10.21873/invivo.11415>
- [29] Gardner, A., de Mingo Pulido, Á. and Ruffell, B. (2020) Dendritic Cells and Their Role in Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article No. 924. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00924>
- [30] Nelson, M.A., Ngamcherdtrakul, W., Luoh, S.W. and Yantasee, W. (2021) Prognostic and Therapeutic Role of Tumor-Infiltrating Lymphocyte Subtypes in Breast Cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*, **40**, 519-536. <https://doi.org/10.1007/s10555-021-09968-0>
- [31] Laenholm, A.V., Callagy, G., Balancin, M., *et al.* (2022) Incorporation of TILs in Daily Breast Cancer Care: How Much Evidence Can We Bear? *Virchows Archiv*, **480**, 147-162.
- [32] Denkert, C., Loibl, S., Noske, A., *et al.* (2010) Tumor-Associated Lymphocytes as an Independent Predictor of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 105-113. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.7370>
- [33] Cortazar, P., Zhang, L., Untch, M., *et al.* (2014) Pathological Complete Response and Long-Term Clinical Benefit in Breast Cancer: The CTNeoBC Pooled Analysis. *The Lancet*, **384**, 164-172. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8)
- [34] Loi, S., Drubay, D., Adams, S., *et al.* (2019) Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Prognosis: A Pooled Individual Patient Analysis of Early-Stage Triple-Negative Breast Cancers. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 559-569. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01010>
- [35] Stanton, S.E. and Disis, M.L. (2016) Clinical Significance of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **4**, Article No. 59. <https://doi.org/10.1186/s40425-016-0165-6>
- [36] Romero-Cordoba, S., Meneghini, E., Sant, M., *et al.* (2019) Decoding Immune Heterogeneity of Triple Negative Breast Cancer and Its Association with Systemic Inflammation. *Cancers*, **11**, 911.
- [37] Criscitiello, C., *et al.* (2020) Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) in ER+/HER2-Breast Cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, **183**, 347-354. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05771-7>
- [38] Sobral-Leite, M., *et al.* (2019) Cancer-Immune Interactions in ER-Positive Breast Cancers: PI3K Pathway Alterations and Tumor-Infiltrating Lymphocytes. *Breast Cancer Research*, **21**, Article No. 90. <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1176-2>
- [39] Pellegrino, B., Hlavata, Z., Migali, C., *et al.* (2021) Luminal Breast Cancer: Risk of Recurrence and Tumor-Associated Immune Suppression. *Molecular Diagnosis & Therapy*, **25**, 409-424. <https://doi.org/10.1007/s40291-021-00525-7>
- [40] Colombo, N., Sessa, C., du Bois, A., *et al.* (2019) ESMO-ESGO Consensus Conference Recommendations on Ovarian Cancer: Pathology and Molecular Biology, Early and Advanced Stages, Borderline Tumours and Recurrent Disease. *Annals of Oncology*, **30**, 672-705. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz062>