

肿瘤浸润性淋巴细胞与不同分子类型乳腺癌预后关系的研究进展

侯俊¹, 梁婷婷¹, 刘晶怡¹, 任俊丽¹, 王开元¹, 潘澄澄¹, 马秀芬^{2*}

¹甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州

²甘肃省妇幼保健院乳腺科, 甘肃 兰州

收稿日期: 2024年2月27日; 录用日期: 2024年3月21日; 发布日期: 2024年3月28日

摘要

肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)是肿瘤微环境的重要组成部分, 既往研究表明肿瘤浸润性淋巴细胞与结肠癌及肺癌等多种肿瘤的预后有一定的关系。其对乳腺癌的预后及其相关性结论并不完全一致。乳腺癌是由不同分子亚型组成的疾病, TILs在三阴性及HER2阳性乳腺癌的相关性研究较多, 在Luminal型乳腺癌中研究较少。本综述阐述TILs对不同分子类型乳腺癌预后指示效应的相关研究进展。

关键词

乳腺癌, 肿瘤浸润性淋巴细胞, 肿瘤微环境, 新辅助化疗

Research Progress on the Relationship between Tumor Infiltrating Lymphocytes and Prognosis of Different Molecular Types of Breast Cancer

Jun Hou¹, Tingting Liang¹, Jingyi Liu¹, Junli Ren¹, Kaiyuan Wang¹, Chengcheng Pan¹, Xiufen Ma^{2*}

¹The First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou Gansu

²Breast Department of Gansu Maternal and Child Health Hospital, Lanzhou Gansu

Received: Feb. 27th, 2024; accepted: Mar. 21st, 2024; published: Mar. 28th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 侯俊, 梁婷婷, 刘晶怡, 任俊丽, 王开元, 潘澄澄, 马秀芬. 肿瘤浸润性淋巴细胞与不同分子类型乳腺癌预后关系的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 1750-1755. DOI: 10.12677/acm.2024.143903

Abstract

Tumor infiltrating lymphocytes (TILs) are an important component of the tumor microenvironment, and previous studies have shown a certain relationship between tumor infiltrating lymphocytes and the prognosis of various tumors such as colon cancer and lung cancer. The prognosis of breast cancer and its correlation conclusions are not completely consistent. Breast cancer is a disease composed of different molecular subtypes. There are more studies on the correlation of TILs in triple negative and HRE2 positive breast cancer, but less in Luminal breast cancer. This review reviews the research progress of the prognostic indicator effect of TILs on different molecular types of breast cancer.

Keywords

Breast Cancer, Tumor Infiltrating Lymphocytes, Tumor Microenvironment, Neoadjuvant Chemotherapy

Copyright © 2024 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

乳腺癌是全世界女性中最常见的恶性肿瘤之一，严重影响人们的生活质量，危害人们的健康，它已经成为当今社会一个重大的公共卫生问题。新辅助化疗(Neoadjuvant chemotherapy, NAC)是局部晚期及有保乳需求的乳腺癌的标准治疗方式。近年来的相关临床研究报道，免疫炎症系统被认为在乳腺癌对化疗的反应性中起着关键作用，肿瘤炎症反应可能是治疗肿瘤的一个潜在靶点。炎症是肿瘤微环境的组成部分，炎症细胞的变化影响肿瘤的进展，包括乳腺癌细胞增殖、侵袭、免疫力下降、转移等。肿瘤微环境中的炎症条件可增强恶性细胞的增殖和存活，促进血管生成，促进肿瘤的侵袭性[1] [2] [3]。循环中的中性粒细胞、淋巴细胞和血小板与癌症患者的不良预后相关。虽然乳腺癌不是高新抗原产生的肿瘤，但它经常被淋巴细胞(肿瘤浸润性淋巴细胞, TILs)浸润，而这种浸润在不同的分子亚型中可能存在很大差异，相关研究发现，乳腺癌中 TILs 的存在与 NAC 后的病理完全缓解(pathological complete response, pCR)密切相关。

2. 肿瘤浸润性淋巴细胞概述

TILs 是一种存在于肿瘤微环境中的免疫细胞，主要包括细胞毒性 T 细胞、辅助 T 细胞、调节 T 细胞、B 细胞等，它们可以直接或间接参与免疫反应，影响肿瘤的生长和治疗反应。TILs 是浸润肿瘤组织的单核免疫细胞。它们已在各种实体瘤中得到相当广泛的描述，包括乳腺癌、结肠癌、宫颈癌、黑色素瘤和肺癌[4]。乳腺癌中 TILs 的数量是改善患者生存期的一个关键的预后因素[5]-[10]。TILs 存在预示机体免疫系统可能对肿瘤抗原产生了免疫应答，其变化反映肿瘤组织局部的免疫反应。TILs 数量可以预测机体的抗肿瘤免疫能力和肿瘤治疗的疗效。研究提示，在早期 HER2 阳性乳腺癌和 TNBC 组织中，TILs 检出率高达 75%，并且 20%肿瘤存在高水平 TILs [11]。根据 TILs 在肿瘤组织中所处的位置，可分为肿瘤内浸润淋巴细胞(intratumoraltumor infiltrating lymphocytes, iTILs)和肿瘤间质浸润淋巴细胞(stromal tumor infiltrating lymphocytes, sTILs)。根据其功能，可分为正向调节免疫应答的免疫细胞和负向调节免疫应答的

免疫细胞。每种分子亚型的 TILs 密度在不同亚型乳腺癌中的分布不同。具体来说, TNBC 中的 TILs 密度最高, 其次 HER2 阳性乳腺癌, 而在 Luminal 型乳腺癌中最少[6]。

3. 肿瘤浸润性淋巴细胞与乳腺癌的关系

3.1. 肿瘤浸润性淋巴细胞与三阴性乳腺癌(TNBC)

TNBC 是最具免疫原性的亚型, 免疫相关的 TILs 水平对其可能具有重要的预测价值。一项 Meta 分析表明 TILs 水平的增加与 NAC 缓解率的增加以及 TNBC 和 HER2 阳性乳腺癌患者的预后及生存期延长相关。相比之下, HR 阳性乳腺癌患者的情况并非如此。TILs 亚型在预测 NAC 反应中发挥不同作用。TILs 代表了乳腺癌的 TNBC 和 HER2 分子亚组中疾病预后和预测肿瘤缓解的可靠生物标志物[12]。另外一项 Meta 分析单独探讨了 TILs 对 TNBC 患者预后价值, 结果发现高水平 TILs 的 TNBC 显示出更好的短期和长期预后。高水平的 TILs 特异性表型(CD 4+、CD 8+和 FOXP 3+)可预测 TNBC 的长期预后[13], 此结果也和先前研究相一致。Sherene Loi [14]等人对 TILs 在早期 TNBC 中的预后价值的研究进行汇总分析, 发现 sTILs 不仅是无病生存期(disease free survival, DFS)、总生存期(overall survival, OS)等终点的独立预后预测因子, 也与新辅助治疗后的 PCR 相关。结果证实了 sTIL 在早期 TNBC 中的强预后作用以及辅助化疗后高 sTIL 患者的良好生存率, 并支持将 sTIL 整合到 TNBC 患者的临床病理预后模型中。Carsten Denkert [6]等人研究发现 TILs 的增加与 TNBC 较长的 OS 相关。Anita Mangia [15]等人研究表明低 TILs 浸润与患者的生存率差相关。黄婉莹[16]等人研究提示 TILs 可以作为 TNBC 的诊断及预后评估的重要指标; TILs 浸润程度与 TNBC 的复发转移率呈负相关, TILs 浸润程度越高, 患者发生复发转移的可能性就越低[17]。J H Park [18]等人研究发现 sTILs 在未经系统治疗的早期 TNBC 患者中增加了重要的预后信息。研究结果发现 sTILs 可以鉴定 I 期 TNBC 患者的亚组, 其具有良好的预后而无需辅助化疗。大量研究表明 TILs 在 TNBC 患者中具有明确的疗效预测意义, 提示 TILs 相关的免疫治疗在 TNBC 患者有较大的可行性。目前又提出一种新型概念即 TILs 疗法是指从肿瘤样本中分离取得 TILs, 并筛选具有识别和杀伤肿瘤细胞能力的免疫细胞, 进行扩增并回输至患者体内。该疗法已在恶性黑色素瘤、宫颈鳞状细胞癌和胆管癌中证明可导致癌症的客观肿瘤消退[19]。在 TNBC 缺乏有效的内分泌治疗和靶向治疗的现状下, TILs 疗法可能具有较大的临床应用前景。由于 NAC 后 TILs 的变化及其临床意义尚未明确定义, Hyun Lee [20]等对 104 例 TNBC 患者行 NAC 后残留浸润性癌行病理组织学检查, 分析其 NAC 前及 NAC 后肿瘤组织中的 TILs 水平。结果发现 43 例(41.3%)患者 TILs 水平下降, 29 例(27.9%)患者 TILs 水平升高, 32 例(30.8%)患者 TILs 水平无明显变化。与未改变的水平相比, TILs 水平的降低或增加对应于更好的 DFS。在多因素分析中, TILs 水平的变化是 DFS 的独立预后因素。确定了 NAC 前后 TILs 的评估可以为 TNBC 患者提供有价值的预后信息。S J Luen [21]等人研究证实 TNBC 行 NAT 后残留病灶(residual disease, RD)中的 TILs 水平与无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)和 OS 的改善显著相关。综上所述, 前期多项研究中, TILs 作为早期 TNBC 预后生物标志物的临床有效性已得到充分证实, 但 TILs 在 TNBC 中 NAT 后的变化情况对预后的影响研究较少, 关于影响 TILs 变化的因素也不明确, 还需大量的研究证实。

3.2. 肿瘤浸润性淋巴细胞与 HER2 阳性乳腺癌

乳腺癌中 HER2 过度表达与侵袭性肿瘤生物学和不良预后相关。Kochi [22]等人研究发现在 HER2 阳性乳腺癌患者(n = 120)中显示了 TILs 基因组特征的高表达与远处无转移生存期(distant metastasis free survival, DMFS)的更好结局相关, 但这种效应在 Luminal 型乳腺癌或 TNBC 中未显示, 此外还发现在 Luminal 型乳腺癌、HER2 阳性乳腺癌和 TNBC 中检测到具有高 TILs 基因组特征的患者在新辅助化疗后具有较高的 PCR 率。曲妥珠单抗是其中一种经典靶向药物, 其抗肿瘤机制之一为通过抗体依赖细胞介导的

细胞毒作用(anti-body-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)激活人体的自然杀伤细胞(natural killer cell, NK 细胞)裂解 HER2 阳性肿瘤细胞,提示免疫系统的激活介导乳腺癌对 HER2 靶向治疗的反应,HER2 阳性乳腺癌中 TILs 水平可能影响其抗肿瘤治疗的疗效。有更多证据表明高 TILs 与曲妥珠单抗化疗或免疫治疗获益增加之间存在相关性[23] [24]。可以在新辅助治疗环境中评估较高的 TILs 与较高的 PCR 有显著的相关性[25] [26]。此外, Shiwei Liu [27]等人研究发现在低基质 TILs < 10%的 HER2 阳性患者中,曲妥珠单抗给药不会显著影响 PCR 率或无进展生存期(progression free survival, PFS)。然而,尚不清楚高 TILs 对 PCR 率的影响是否与曲妥珠单抗治疗有关[25]。HER2 靶向治疗药物的开发已经较大改善了 HER2 阳性乳腺癌患者的生存率。研究发现 TNBC 具有最多的 TILs 浸润,其次是 HER2 阳性乳腺癌[11]。TILs 在 HER2 阳性乳腺癌预后和新辅助治疗中的预测价值和免疫治疗是近年来的研究热点。FinHER 研究首次在随机临床试验的样本中证实了 TILs 的预测作用,该研究中 10%患者 TILs 高于 50%,经过化疗联合曲妥珠单抗治疗后, TILs 高于 50%患者比 TILs 低于 50%患者有更好的疗效,且疗效与 TILs 水平存在明显相关, TILs 每增加 10%,其相对远处复发的风险降低 18% [24]。研究证实无论 HR 情况如何, TILs 在 HER2 阳性乳腺癌患者中均具有疗效预测的价值,其预测准确性如何还需大量的实验数据来证实,未来有望作为疗效评估和预后预测的一个有效指标,为乳腺癌患者的复发风险提供更精准的评估,从而制定更个体化的治疗方案。HER2 阳性乳腺癌为免疫冷肿瘤,临床上尚未发现在 HER2 阳性乳腺癌靶向治疗基础上加用免疫检查抑制剂的益处。Hills 的研究证明了曲妥珠单抗对 HER2 阳性乳腺癌治疗的绝对有效性, TILs 对 HER2 阳性乳腺癌靶向治疗的协同作用尚未得到证实。然而,也有研究表明 HER2 特异性免疫增强与曲妥珠单抗的临床预后改善相关。随着对 TILs 相关研究的不断深入和突破, HER2 阳性乳腺癌的免疫调节和免疫检查点抑制剂的研究具有极大的发展前景[28]。

3.3. 肿瘤浸润性淋巴细胞与 Luminal 型乳腺癌

与 HER2 阳性及 TNBC 患者相比较 Luminal 型乳腺癌 TILs 较少浸润。然而,在 ER 阳性乳腺癌中观察到的 TILs 浸润和突变负荷存在明显的异质性;而且,其中相当比例的患者高于 TNBC 的 TILs 浸润和突变负荷平均值。但 TILs 在 Luminal 型乳腺癌中的预测和预后意义尚不清楚,可能与 Luminal 型乳腺癌的相关研究较少有关。但随着医学研究的不断进展及深入最近 Torralba [29]研究发现, sTILs 水平与新辅助治疗后患者 PCR 率相关(OR = 1.045, 95% CI: 1.02~1.07, P = 0.001)。在 Luminal A 型患者中, sTILs 对 OS 或无复发间隔(recurrence free interval, RFI)没有影响。在 Luminal B 型患者中,任何水平的 sTILs (定义为 sTILs > 0%)与较短的 RFI 相关(HR = 4.83, 95% CI: 1.28~18.21, P = 0.02),与 OS 无显著性相关(P = 0.06)。研究结果提示, sTILs 水平升高与 Luminal B 亚型乳腺癌的高增殖、高肿瘤分级和淋巴结受累相关。与其他亚型相反,高 TILs 浸润与 Luminal B 乳腺癌较差的 OS 相关。MAKHLOUF [30]等证实大多数 HR 阳性/HER2 阴性的早期乳腺癌具有低数量的 TILs;而在早期患者中,高 TILs 与预后不良相关。综上所述,目前已有大量研究表明[23] [24] [31] [32] [33]肿瘤浸润性淋巴细胞(TILs)可预测三阴性乳腺癌(TNBC)和 HER2 阳性乳腺癌对新辅助治疗疗效的反应,肿瘤浸润性淋巴细胞(TILs)被证实了与三阴性乳腺癌(TNBC)和 HER2 BC 的更好预后之间的密切联系。但它们在 Luminal 型乳腺癌中的作用及对预后的影响尚不清楚,这可能与 HER2 阳性及 TNBC 患者相比较在 Luminal 型乳腺癌中 TILs 的表达及相关研究较少有关。随着医学研究深入,有研究表明 TILs 在 Luminal 型乳腺癌的疗效预测中有潜在的价值。在早期患者中,高 TILs 与预后不良相关[30]。但目前对于 TILs 在 Luminal 型乳腺癌中的疗效预测价值尚未成定论,因而需要更多研究进一步验证。

综上所述,既往研究表明 TILs 与乳腺癌进展转移及预后密切相关, TILs 可作为乳腺癌临床生物标志物。基于 TILs 对于乳腺癌重要的预后及疗效评估价值, 2022 年中国临床肿瘤学会(Chinese Society of

Clinical Oncology, CSCO)乳腺癌诊疗指南建议, 将 TILs 的评估加入未经新辅助治疗的乳腺癌患者的病理学报告。但既往研究大部分为回顾性研究, 难免存在一定的偏倚, 因此更多的相关性分析有待进一步的前瞻性临床研究验证。因乳腺癌患者新辅助治疗前后微环境可能发生一定的变化, TILs 数值变化情况或许可以作为评估新辅助治疗疗效的指标, 目前有关此方面研究较少, 需要大量的研究进一步探索。

参考文献

- [1] Vitale, I., Manic, G., Coussens, L.M., *et al.* (2019) Macrophages and Metabolism in the Tumor Microenvironment. *Cell Metabolism*, **30**, 36-50. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.06.001>
- [2] Jin, M.Z. and Jin, W.L. (2020) The Updated Landscape of Tumor Microenvironment and Drug Repurposing. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**, Article No. 166. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00280-x>
- [3] So, J.Y., Ohm, J., Lipkowitz, S. and Yang, L. (2022) Triple Negative Breast Cancer (TNBC): Non-Genetic Tumor Heterogeneity and Immune Microenvironment: Emerging Treatment Options. *Pharmacology & Therapeutics*, **237**, Article ID: 108253. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108253>
- [4] Underwood, J.C. (1974) Lymphoreticular Infiltration in Human Tumours: Prognostic and Biological Implications: A Review. *British Journal of Cancer*, **30**, 538-548. <https://doi.org/10.1038/bjc.1974.233>
- [5] 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>
- [6] Denkert, C., Von Minckwitz, G., Darb-Esfahani, S., *et al.* (2018) Tumour-Infiltrating Lymphocytes and Prognosis in Different Subtypes of Breast Cancer: A Pooled Analysis of 3771 Patients Treated with Neoadjuvant Therapy. *The Lancet Oncology*, **19**, 40-50. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30904-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30904-X)
- [7] Broglio, K.R., Quintana, M., Foster, M., *et al.* (2016) Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer with Long-Term Outcomes: A Meta-Analysis. *JAMA Oncology*, **2**, 751-760. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.6113>
- [8] Pruneri, G., Lazzaroni, M., Bagnardi, V., *et al.* (2017) The Prevalence and Clinical Relevance of Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) in Ductal Carcinoma in Situ of the Breast. *Annals of Oncology*, **28**, 321-328. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw623>
- [9] Pelekanou, V., Carvajal-Hausdorf, D.E., Altan, M., *et al.* (2017) Effect of Neoadjuvant Chemotherapy on Tumor-Infiltrating Lymphocytes and PD-L1 Expression in Breast Cancer and Its Clinical Significance. *Breast Cancer Research*, **19**, Article No. 91. <https://doi.org/10.1186/s13058-017-0884-8>
- [10] Hamy, A.S., Bonsang-Kitzis, H., De Croze, D., *et al.* (2019) Interaction between Molecular Subtypes and Stromal Immune Infiltration before and after Treatment in Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Clinical Cancer Research*, **25**, 6731-6741. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-3017>
- [11] Stanton, S.E., Adams, S. and Disis, M.L. (2016) Variation in the Incidence and Magnitude of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer Subtypes: A Systematic Review. *JAMA Oncology*, **2**, 1354-1360. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1061>
- [12] Li, S., Zhang, Y., Zhang, P., *et al.* (2022) Predictive and Prognostic Values of Tumor Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancers Treated with Neoadjuvant Chemotherapy: A Meta-Analysis. *Breast*, **66**, 97-109. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.10.001>
- [13] Gao, G., Wang, Z., Qu, X., *et al.* (2020) Prognostic Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Patients with Triple-Negative Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Cancer*, **20**, Article No. 179. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-6668-z>
- [14] 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>
- [15] Mangia, A., Saponaro, C., Vaghegini, A., *et al.* (2019) Should Tumor Infiltrating Lymphocytes, Androgen Receptor, and FOXA1 Expression Predict the Clinical Outcome in Triple Negative Breast Cancer Patients? *Cancers*, **11**, Article 1393. <https://doi.org/10.3390/cancers11091393>
- [16] 黄婉莹, 杨向红. 三阴性乳腺癌中 PD-1、PD-L1 的表达与肿瘤浸润性淋巴细胞及临床病理指标的相关性[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(12): 2181-2185.
- [17] 范姣. 雄激素受体与肿瘤浸润性淋巴细胞对三阴性乳腺癌预后影响的相关性分析[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连医科大学, 2021.

- [18] Park, J.H., Jonas, S.F., Bataillon, G., *et al.* (2019) Prognostic Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Patients with Early-Stage Triple-Negative Breast Cancers (TNBC) Who Did Not Receive Adjuvant Chemotherapy. *Annals of Oncology*, **30**, 1941-1949. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz395>
- [19] Kumar, A., Watkins, R. and Vilgelm, A.E. (2021) Cell Therapy with TILs: Training and Taming T Cells to Fight Cancer. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 690499. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.690499>
- [20] Lee, H., Lee, M., Seo, J.H., *et al.* (2020) Changes in Tumor-Infiltrating Lymphocytes after Neoadjuvant Chemotherapy and Clinical Significance in Triple Negative Breast Cancer. *Anticancer Research*, **40**, 1883-1890. <https://doi.org/10.21873/anticancerres.14142>
- [21] Luen, S.J., Salgado, R., Dieci, M.V., *et al.* (2019) Prognostic Implications of Residual Disease Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Residual Cancer Burden in Triple-Negative Breast Cancer Patients after Neoadjuvant Chemotherapy. *Annals of Oncology*, **30**, 236-242. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy547>
- [22] Kochi, M., Iwamoto, T., Niikura, N., *et al.* (2017) Tumour-Infiltrating Lymphocytes (TILs)-Related Genomic Signature Predicts Chemotherapy Response in Breast Cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, **167**, 39-47. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4502-3>
- [23] Loi, S., Sirtaine, N., Piette, F., *et al.* (2013) Prognostic and Predictive Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in a Phase III Randomized Adjuvant Breast Cancer Trial in Node-Positive Breast Cancer Comparing the Addition of Docetaxel to Doxorubicin with Doxorubicin-Based Chemotherapy: BIG 02-98. *Journal of Clinical Oncology*, **31**, 860-867. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.41.0902>
- [24] Loi, S., Michiels, S., Salgado, R., *et al.* (2014) Tumor Infiltrating Lymphocytes Are Prognostic in Triple Negative Breast Cancer and Predictive for Trastuzumab Benefit in Early Breast Cancer: Results from the FinHER Trial. *Annals of Oncology*, **25**, 1544-1550. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu112>
- [25] Ingold Heppner, B., Untch, M., Denkert, C., *et al.* (2016) Tumor-Infiltrating Lymphocytes: A Predictive and Prognostic Biomarker in Neoadjuvant-Treated HER2-Positive Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, **22**, 5747-5754. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2338>
- [26] Salgado, R., Denkert, C., Campbell, C., *et al.* (2015) Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Associations with Pathological Complete Response and Event-Free Survival in HER2-Positive Early-Stage Breast Cancer Treated with Lapatinib and Trastuzumab: A Secondary Analysis of the NeoALTTO Trial. *JAMA Oncology*, **1**, 448-455. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.0830>
- [27] Liu, S., Mou, E., Zeng, S., *et al.* (2020) Therapeutic Effect of Trastuzumab in Neoadjuvant-Treated HER2-Positive Breast Cancer with Low Infiltrating Level of Tumor-Infiltrating Lymphocytes. *Cancer Management and Research*, **12**, 3145-3153. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S248071>
- [28] Schmid, P., Rugo, H.S., Adams, S., *et al.* (2020) Atezolizumab plus Nab-Paclitaxel as First-Line Treatment for Unresectable, Locally Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (IMpassion130): Updated Efficacy Results from a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **21**, 44-59. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30689-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30689-8)
- [29] García-Torralba, E., Pérez Ramos, M., Ivars Rubio, A., *et al.* (2023) Clinical Meaning of Stromal Tumor Infiltrating Lymphocytes (STIL) in Early Luminal B Breast Cancer. *Cancers*, **15**, Article 2846. <https://doi.org/10.3390/cancers15102846>
- [30] Makhlof, S., Wahab, N., Toss, M., *et al.* (2023) Evaluation of Tumour Infiltrating Lymphocytes in Luminal Breast Cancer Using Artificial Intelligence. *British Journal of Cancer*, **129**, 1747-1758. <https://doi.org/10.1038/s41416-023-02451-3>
- [31] 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)
- [32] Ingold Heppner, B., Untch, M., Denkert, C., *et al.* (2016) Tumor-Infiltrating Lymphocytes: A Predictive and Prognostic Biomarker in Neoadjuvant-Treated HER2-Positive Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, **22**, 5747-5754. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2338>
- [33] Adams, S., Gray, R.J., Demaria, S., *et al.* (2014) Prognostic Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple-Negative Breast Cancers from Two Phase III Randomized Adjuvant Breast Cancer Trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *Journal of Clinical Oncology*, **32**, 2959-2966. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.55.0491>