

肿瘤微环境参与肿瘤发生发展及治疗的研究进展

仝建宁¹, 呼永华^{1,2,3*}, 陈昊³, 王晓宇¹, 周浩楠¹

¹甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州

²甘肃中医药大学附属医院肿瘤科, 甘肃 兰州

³兰州大学第二临床医学院, 甘肃 兰州

收稿日期: 2023年2月21日; 录用日期: 2023年3月16日; 发布日期: 2023年3月24日

摘要

肿瘤的发生与发展不仅取决于它们本身是代谢过程, 还受到肿瘤内部环境的影响。肿瘤的微环境可以被描述为多个因素共同作用的结果, 包括间质细胞、周围的非肿瘤细胞、血管、免疫细胞和分子。这些因素之间的交互作用可能会促进肿瘤细胞的增殖, 并导致免疫系统的逃逸, 从而导致肿瘤的发展和扩散。因此, 肿瘤的治疗已经从仅仅关注肿瘤本身的角度转变为关注整个微环境。近年, 肿瘤免疫治疗取得一定疗效与微环境的免疫抑制紧密相关。因此, 本文将阐述有关肿瘤微环境影响肿瘤生长转移及治疗的相关研究进展, 探索改善免疫治疗效果的理论基础。

关键词

肿瘤微环境, 侵袭转移, 免疫治疗

Research Progress of Tumor Microenvironment Involved in Tumor Development and Treatment

Jianning Tong¹, Yonghua Hu^{1,2,3*}, Hao Chen³, Xiaoyu Wang¹, Haonan Zhou¹

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

²Department of Oncology, Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou Gansu

³The Second Clinical Medical College, Lanzhou University, Lanzhou Gansu

Received: Feb. 21st, 2023; accepted: Mar. 16th, 2023; published: Mar. 24th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 仝建宁, 呼永华, 陈昊, 王晓宇, 周浩楠. 肿瘤微环境参与肿瘤发生发展及治疗的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 4437-4442. DOI: 10.12677/acm.2023.133636

Abstract

The occurrence and development of tumors not only depend on their own metabolic processes, but also be affected by the internal environment of tumors. The tumor microenvironment can be described as the result of a combination of factors, including stromal cells, surrounding non-tumor cells, blood vessels, immune cells, and molecules. The interaction between these factors may promote the proliferation of tumor cells and lead to the escape of the immune system, which leads to the development and spread of tumors. As a result, tumor treatment has shifted from focusing solely on the tumor itself to focusing on the entire microenvironment. In recent years, the efficacy of tumor immunotherapy is closely related to the immunosuppression of microenvironment. Therefore, this paper will elaborate relevant research progress on the effect of tumor microenvironment on tumor growth and metastasis and treatment, and explore the theoretical basis for improving the effect of immunotherapy.

Keywords

Tumor Microenvironment, Invasion and Metastasis, Immunotherapy

Copyright © 2023 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

肿瘤微环境(Tumormicroenvironment, TME)是对肿瘤细胞生活的特殊环境的统称,主要由除肿瘤细胞外的许多间质细胞、邻近细胞、血管及免疫细胞和分子组成,整体上可划分为以成纤维细胞和血管内皮细胞为主的非免疫微环境和以巨噬细胞和 T 淋巴细胞为主的免疫微环境[1]。随着技术的进步,肿瘤的免疫治疗已经成为一种重要的治疗方法,它不仅可以替代传统的外科治疗和靶向治疗,而且在晚期肿瘤患者中也取得了良好的疗效[2]。但是,随着免疫检查点抑制剂在临床上应用的逐渐深入,我们发现仍然有部分患者初始使用时无效,部分患者虽然初始有效,但随着治疗的开展出现耐药抵抗,这与 TME 的异质性密切相关[3]。改善肿瘤获得性耐药最关键在于破除 TME 对人体自身免疫能力的控制,提升药物有效作用期限,进一步有效延长患者生存期。

2. 肿瘤微环境参与肿瘤的发生发展

2.1. 非免疫微环境

非免疫微环境由成纤维细胞、血管内皮细胞和平滑肌细胞组成,它们不仅为肿瘤细胞提供了良好的生长环境,而且还能够积极参与到肿瘤的发展过程中,发挥着重要作用。

肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAFs)是一种间质细胞,在电镜下可以看到 CAFs 形似纺锤,能够参与肿瘤发生与发展的全程。CAFs 具有显著的促肿瘤活性,它能够激活多种细胞因子和生长因子,从而影响癌症的发展和转化[4]。

尽管关于 CAFs 在胆管癌微环境中的来源仍存在争议,但可以肯定的是,CAFs 可能来源于多种途径,包括肝星状细胞与肿瘤细胞的相互作用、上皮间质转化、骨髓成纤维细胞和门静脉成纤维细胞[5] [6] [7]

等, 这些不同的细胞因子活化转化, 使得 CAFs 在微环境中的分布呈现出高度的多样性。CAFs 在促进肿瘤生长、扩散和转移方面扮演着至关重要的角色。首先, 通过分泌多种生长因子, 如 VEGF、TGF- β 、肝细胞生长因子, 以及多种胶原蛋白和黏连蛋白, 可以有效地激活肿瘤细胞的增殖, 从而为其提供有效的抗癌保护[8]; 研究发现, IL-6 的抑制作用可以降低胆管癌的自噬通量, 从而使胆管癌细胞具有更强的侵袭性, 这一发现得到了 Thongchot S [9]等研究的证实; ECM 的重塑可以产生新的基质蛋白, 这些蛋白可以促进肿瘤细胞的侵袭和迁移, 从而为恶性肿瘤的转移提供了可能的机会[10]。

关于肿瘤治疗方面, CAFs 通过多途径产生增强 ECM 屏障的各种因子及蛋白, 增加了 ECM 的厚度和刚度, 阻止化疗药物渗透进入肿瘤细胞内部发挥作用。最近的研究表明, CAFs 的存在能够激活 STAT3 相关的信号通路, 从而使胆管癌细胞具备与肿瘤干细胞类似的功能, 这也正是导致化疗耐药性出现的主要原因[11]。CAFs 的出现, 使得依赖于脂质过氧化物的新型细胞死亡模式——铁死亡和化疗耐药之间的联系变得更加紧密, 它能够通过释放 miR-522 来减少花生四烯酸 15-脂氧合酶(ALOX15)的产生, 从而显著减少恶性肿瘤细胞对化疗药物的反应[12]。由此可见, 作为非免疫微环境主要组分的 CAFs 调控参与了肿瘤细胞生长、增殖、侵袭及转移的全程, 因此, 靶向 CAFs 的治疗方案在现在和未来具有稳定且较大的潜力, 但 CAFs 来源多样性造成的异质性, 目前尚未发现能够精准靶向 CAFs 的临床有效的治疗方案, 还需再针对其上下游的相关靶点深入研究以便实现更为有效全面的靶向治疗。

2.2. 免疫微环境

除了由基质细胞和间质细胞构成的非免疫微环境, 肿瘤微环境还包括多种免疫细胞和分子, 它们共同构成了一个复杂的免疫系统, 以应对肿瘤的发生。免疫细胞由 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞和树突状细胞组成, 它们具有适应性免疫反应, 可以提供抗病毒、抗炎症、抗肿瘤等免疫功能。其中, 以肿瘤相关巨噬细胞(cancer associated macrophages, TAMs)和调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)为代表介导了免疫抑制, 为肿瘤的生长、增殖与转移提供保护和路径。

巨噬细胞的数量在免疫微环境中是第一位的免疫细胞, 主要可以分为 M1 和 M2 两个亚型, 对肿瘤进展(例如细胞生长、转移和侵袭)发挥或促进、或抑制的作用。过去 TAMs 的来源被认为是由外周循环系统的单核细胞经肿瘤微环境的作用转化而来[13], 但近年的研究发现除单核起源外, TAMs 还可能来源于胚胎, 如肺癌中的 TAMs 有部分为红系髓系祖细胞发育而来, 在胚胎期迁移到肺组织中形成[14]; 神经胶质瘤中的部分 TAMs 来源于由胚胎期祖细胞分化的小胶质细胞[15]。M1 型经典活性巨噬细胞是由 Th1 细胞因子(interferon- γ , IFN- γ)激发而产生的, 它们能够分泌 IL-1、IL-12 等促进炎症介质, 并且还能够结合许多趋化性配体, 从而参与到炎症反应和抗肿瘤免疫机制中[16]。而 M2 型替代活化巨噬细胞则是巨噬细胞经由 Th2 细胞因子 IL-4 和 IL-13 及抗炎性细胞因子 IL-10 等诱导极化生成, 抗原的呈递能力差, 但可分泌抗炎的细胞因子, 下调免疫应答反应来参与肿瘤侵袭及转移的进程[17]。TAM 不仅可以促进新生血管的形成、淋巴管的生成, 还能抑制特异性免疫反应, 从而有效地阻止肿瘤细胞的进展, 例如 TAMs 分泌的促血管生成因子(VEGFC)可以促进胃癌和膀胱癌血管及淋巴管的生成, 还可以阻止肺癌发生淋巴结转移, 为恶性肿瘤细胞的侵袭转移提供了有效的途径[18] [19] [20]。由此针对 TAMs 的靶向策略可集中于诱导其极性转化、阻断其向肿瘤组织趋化募集为思路研究开发临床新药。

Sakaguchi 等学者在 2002 年首次提出了 Tregs 的概念, 它指的是 CD4⁺CD25⁺T 细胞, 这一细胞亚群具有显著的免疫调节功能, 因此被称为调节性 T 细胞。Tregs 来源于胸腺、骨髓和外周血, 经 CCL22 趋化成熟, 在肿瘤微环境中广泛浸润[21]。肿瘤微环境中的 Tregs 主要通过分泌肿瘤坏死因子- β 和白介素-10 等因子对肿瘤免疫进行负向调节, 抑制免疫细胞的活化及抗原的呈递, 有助于肿瘤的发生发展。有研究发现, Tregs 可以参与 IL-33/ST2 信号通路的诱导活化, 促进 Tregs 进一步增殖, 抑制 Th17 细胞分化, 发

挥免疫抑制作用[22]。Hippo 信号通路的关键蛋白 YAP 可促进 Foxp3 的表达, 激活 Tregs 的负向免疫调节[23]。与肿瘤细胞增殖、侵袭和转移密切相关的 Wnt/ β -catenin 通路则可抑制 Foxp3 的表达及 Tregs 的免疫调节功能[24]。因此, 有关恶性肿瘤的治疗, 不仅可以就 Tregs 自身进行耗竭, 还可以通过阻断与 Tregs 相关的信号通路以及联合其他治疗方法一起提供崭新的思路和方法。

肿瘤浸润性 B 细胞(Tumor-Infiltrating B cell, TIB)虽然数量较少, 但在抗体和细胞因子的基础上可以将抗原呈递给 T 细胞, 并且 TIB 还与类似次级淋巴器官的三级淋巴滤泡的形成有关[25]。B 细胞的生长和发育受到多种基因的影响, 这些影响包括祖细胞、前体细胞、未成熟细胞和成熟细胞。这些影响导致了 B 细胞在不同阶段所表达的特定蛋白质的差异。此外, 肿瘤微环境中的 TIB 是一把双刃剑, 通过分泌不同的细胞因子和抗体, 可发挥出促进和抑制肿瘤发生发展两种作用[26]。TIB 通过产生 IgG1 抗体来抵御肿瘤, 这种抗体会与补体形成稳定的结合, 从而引起细胞毒性反应, 并促进抗体依赖的吞噬反应。例如, 在结肠癌患者身上, TIB 分泌的 IgG1 抗体和其它免疫细胞一起构建的三级淋巴滤泡, 可以大大提高免疫治疗的效率[27]。此外, TIB 还具有抗原呈递作用, Suárez-Sánchez [28]等研究发现在微环境中 B 细胞可同时对多种免疫细胞如不同表型的 T 细胞及巨噬细胞发挥抗原呈递作用, 但下游靶细胞不同, 这种作用呈现出效果不同。Zhao [29]等通过抑制微环境中 Th1/Th2 平衡向 Th2 偏移发现治疗效果得到明显提升, 而这种偏移就是由 B 细胞向 CD4⁺T 细胞呈递的信号所发挥的促肿瘤作用造成的。另一项有关肺腺癌患者免疫细胞作用的研究结果提示上述的信号还可以促进辅助性 T 细胞的分化以及分泌 IL-21, 进一步增加颗粒酶 B 的数量, 增强其抗肿瘤的效应[30]。耗竭 B 细胞或者诱导三级淋巴滤泡的形成是目前针对 TIB 的有效靶向治疗策略, 虽然其分泌的不同抗体对肿瘤发挥的作用机制尚未完全阐释清楚, 但针对其不同的效应进行个体化治疗仍拥有广阔的科研前景。

3. 靶向肿瘤微环境的治疗策略

肿瘤微环境与肿瘤增殖、侵袭、转移以及预后之间的显著关系使得研发基于肿瘤微环境的治疗药物具有广阔的前景, 提高相关细胞及因子抗肿瘤的活性、消耗能够促进肿瘤生长的细胞数量都是被证实行之有效的治疗方法。

在临床上, B-Raf 原癌基因丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(BRAF)和丝裂原活化胞外信号调节激酶(mitogen-activated extracellular signal regulated kinase)被用于治疗 b-raf 原癌。研究发现, 将 MEK 抑制剂与免疫检查点抑制剂联合应用于黑色素瘤患者, 可以显著提高 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞的浸润率[31]。还有能够耗竭 B 细胞的 CD20 单抗不仅在血液肿瘤中的疗效得到证实, 而且现在的一些实验证实其对实体瘤也有一定的效果, 如 Lee 等[32]在 HIF1 α 缺陷诱导的胰腺癌以及 Affara 等[33]在鳞状细胞癌中观察到 CD20 单抗耗竭 B 细胞取得了抑制肿瘤增长, 提高紫杉醇及铂类化疗药物的疗效。

4. 总结及展望

综上所述, 肿瘤微环境的多种组分在肿瘤发生、发展和治疗过程中发挥着重要作用, 但仅仅针对其中某一个环节, 治疗效果往往不能达到理想水平。因此, 未来应该进一步探索如何有效地利用肿瘤微环境的靶点, 结合现有治疗方案, 来治疗恶性肿瘤。

针对非免疫微环境中的肿瘤新生血管的形成是较早进入临床应用的治疗思路, 研究发现此方案对于原位癌症患者或者晚期姑息治疗的患者效果比较明显, 但若作为术后辅助方案疗效却并不明显, 可能与早期转移时癌细胞并不完全依赖血管有关[34]。此外目前最重要的进展是针对微环境的免疫检查点抑制剂的治疗方法, 但此法仅对部分患者有效。为了更有效地开发新型抗癌药物, 我们应该重新审视临床试验的标准和方法, 使其不仅仅针对晚期已经出现转移的病例, 而是将其与其他治疗方案结合起来, 以便在

尚未出现或只是局部转移的病例中使用, 从而使得新药物能够尽快投放市场, 并且能够最大程度地发挥其疗效。为此, 我们必须建立一个由社会管理、肿瘤生物学家、临床医师、患者等多方参与的协同机制, 并且通过深入探索肿瘤微环境与肿瘤细胞之间的相互作用, 来实现这一目标。通过对临床试验的精细化管理, 我们有信心让癌症患者得到治愈。

参考文献

- [1] Bejarano, L., Jordão, M.J.C. and Joyce, J.A. (2021) Therapeutic Targeting of the Tumor Microenvironment. *Cancer Discovery*, **11**, 933-959. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-1808>
- [2] Herbst, R.S., Giaccone, G., de Marinis, F., et al. (2020) Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *The New England Journal of Medicine*, **383**, 1328-1339. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917346>
- [3] Qiu, G.Z., Jin, M.Z., Dai, J.X., et al. (2017) Reprogramming of the Tumor in the Hypoxic Niche: The Emerging Concept and Associated Therapeutic Strategies. *Trends in Pharmacological Sciences*, **38**, 669-686. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2017.05.002>
- [4] Biffi, G. and Tuveson, D.A. (2021) Diversity and Biology of Cancer-Associated Fibroblasts. *Physiological Reviews*, **101**, 147-176. <https://doi.org/10.1152/physrev.00048.2019>
- [5] Affo, S., Nair, A., Brundu, F., et al. (2021) Promotion of Cholangiocarcinoma Growth by Diverse Cancer-Associated Fibroblast Subpopulations. *Cancer Cell*, **39**, 883. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.05.010>
- [6] Cadamuro, M., Nardo, G., Indraccolo, S., et al. (2013) Platelet Derived Growth Factor-D and Rho GTPases Regulate Recruitment of Cancer-Associated Fibroblasts in Cholangiocarcinoma. *Hepatology*, **58**, 1042-1053. <https://doi.org/10.1002/hep.26384>
- [7] Sahai, E., Astsaturov, I., Cukierman, E., et al. (2020) A Framework for Advancing Our Understanding of Cancer-Associated Fibroblasts. *Nature Reviews Cancer*, **20**, 174-186. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0238-1>
- [8] Chen, Z., Zhou, L., Liu, L., et al. (2020) Single-Cell RNA Sequencing Highlights the Role of Inflammatory Cancer-Associated Fibroblasts in Bladder Urothelial Carcinoma. *Nature Communications*, **11**, 5077. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18916-5>
- [9] Thongchot, S., Vidoni, C., Ferraresi, A., et al. (2021) Cancer-Associated Fibroblast-Derived IL-6 Determines Unfavorable Prognosis in Cholangiocarcinoma by Affecting Autophagy-Associated Chemoresponse. *Cancers (Basel)*, **13**, 2134. <https://doi.org/10.3390/cancers13092134>
- [10] 郭嘉欣, 徐远义. 胃癌相关成纤维细胞研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(3): 306-310.
- [11] Yang, R., Wang, D., Han, S., et al. (2022) MiR-206 Suppresses the Deterioration of Intrahepatic Cholangiocarcinoma and Promotes Sensitivity to Chemotherapy by Inhibiting Interactions with Stromal CAFs. *International Journal of Biological Sciences*, **18**, 43-64. <https://doi.org/10.7150/ijbs.62602>
- [12] Zhang, H., Deng, T., Liu, R., et al. (2020) CAF Secreted miR-522 Suppresses Ferroptosis and Promotes Acquired Chemo-Resistance in Gastric Cancer. *Molecular Cancer*, **19**, 43. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01168-8>
- [13] Chen, Y., Song, Y., Du, W., et al. (2019) Tumor-Associated Macrophages: An Accomplice in Solid Tumor Progression. *Journal of Biomedical Science*, **26**, 78. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0568-z>
- [14] Mantovani, A., Marchesi, F., Jaillon, S., et al. (2021) Tumor-Associated Myeloid Cells: Diversity and Therapeutic Targeting. *Cellular & Molecular Immunology*, **18**, 566. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00613-4>
- [15] Laviron, M. and Boissonnas, A. (2019) Ontogeny of Tumor-Associated Macrophages. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article No. 1799. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01799>
- [16] O'Neill, L.A., Kishton, R.J. and Rathmell, J. (2016) A Guide to Immunometabolism for Immunologists. *Nature Reviews Immunology*, **16**, 553-565. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.70>
- [17] Mai, S.J., Liu, L., Jiang, J.J., et al. (2021) Oesophageal Squamous Cell Carcinoma-Associated IL-33 Rewires Macrophage Polarization towards M2 via Activating Ornithine Decarboxylase. *Cell Proliferation*, **54**, e12960. <https://doi.org/10.1111/cpr.12960>
- [18] Shen, Z.L., Yan, Y.C., Ye, C., et al. (2016) The Effect of Vasohibin-1 Expression and Tumor-Associated Macrophages on the Angiogenesis *in Vitro* and *in Vivo*. *Tumor Biology*, **37**, 7267-7276. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-4595-4>
- [19] Yang, J., Li, X., Liu, X., et al. (2015) The Role of Tumor-Associated Macrophages in Breast Carcinoma Invasion and Metastasis. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **8**, 6656-6664.
- [20] Farmaki, E., Kaza, V., Chatzistamou, I., et al. (2020) CCL8 Promotes Postpartum Breast Cancer by Recruiting M2 Macrophages. *iScience*, **23**, Article ID: 101217. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101217>

-
- [21] Yoshie, O. and Matsushima, K. (2014) CCR4 and Its Ligands: From Bench to Bedside. *International Immunology*, **27**, 11-20. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxu079>
- [22] Lu, J., Kang, J., Zhang, C., *et al.* (2015) The Role of IL-33/ST2L Signals in the Immune Cells. *Immunology Letters*, **164**, 11-17. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2015.01.008>
- [23] Kowalik, M. (2011) Yes-Associated Protein Regulation of Adaptive Liver Enlargement and Hepatocellular Carcinoma Development in Mice. *Hepatology*, **53**, 2086-2096. <https://doi.org/10.1002/hep.24289>
- [24] Leushacke, M. and Barker, N. (2012) Lgr5 and Lgr6 as Markers to Study Adult Stem Cell Roles in Self-Renewal and Cancer. *Oncogene*, **31**, 3009. <https://doi.org/10.1038/onc.2011.479>
- [25] 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>
- [26] Gavrielatou, N., Vathiotis, I., Economopoulou, P., *et al.* (2021) The Role of B Cells in Head and Neck Cancer. *Cancers (Basel)*, **13**, 5383. <https://doi.org/10.3390/cancers13215383>
- [27] Yang, B., Zhang, Z., Chen, X., *et al.* (2022) An Asian-Specific Variant in Human IgG1 Represses Colorectal Tumorigenesis by Shaping the Tumor Microenvironment. *Journal of Clinical Investigation*, **132**, e153454. <https://doi.org/10.1172/JCI153454>
- [28] Suarez-Sanchez, F.J., Lequerica-Fernandez, P., Rodrigo, J.P., *et al.* (2021) Tumor-Infiltrating CD20(+) B Lymphocytes: Significance and Prognostic Implications in Oral Cancer Microenvironment. *Cancers (Basel)*, **13**, 395. <https://doi.org/10.3390/cancers13030395>
- [29] Zhao, X., Liu, J., Ge, S., *et al.* (2019) Saikosaponin A Inhibits Breast Cancer by Regulating Th1/Th2 Balance. *Frontiers in Pharmacology*, **10**, 624. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00624>
- [30] Cui, C., Wang, J., Fagerberg, E., *et al.* (2021) Neoantigen-Driven B Cell and CD4 T Follicular Helper Cell Collaboration Promotes Anti-Tumor CD8 T Cell Responses. *Cell*, **184**, 6101-6118e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.11.007>
- [31] Peiffer, L., Farahpour, F., Sriram, A., *et al.* (2020) BRAF and MEK Inhibition in Melanoma Patients Enables Reprogramming of Tumor Infiltrating Lymphocytes. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **70**, 1635-1674. <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02804-4>
- [32] Lee, K.E., Spata, M., Bayne, L.J., *et al.* (2016) Hif1a Deletion Reveals Pro-Neoplastic Function of B Cells in Pancreatic Neoplasia. *Cancer Discovery*, **6**, 256-269. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-0822>
- [33] Affara, N.I., Ruffell, B., Medler, T.R., *et al.* (2014) B Cells Regulate Macrophage Phenotype and Response to Chemotherapy in Squamous Carcinomas. *Cancer Cell*, **25**, 809-821. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.04.026>
- [34] Allegra, C.J., Yothers, G., O'Connell, M.J., *et al.* (2012) Bevacizumab in Stage II-III Colon Cancer: 5-Year Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-08 Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **31**, 359-364. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.4711>