

2023 ASCO 肿瘤浸润淋巴细胞预测乳腺癌疗效的研究进展

方梓儒¹, 蒋锐沅¹, 朱佳裕¹, 王晓稼²

(1. 浙江中医药大学第二临床医学院, 浙江 杭州 310053;

2. 浙江省肿瘤医院, 中国科学院杭州医学研究所, 浙江 杭州 310022)

摘要:在 2023 年美国临床肿瘤学会(ASCO)大会上, 肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)成为关注的焦点, 大会主旨报告中的 A505、A507、A508 分别报道 TILs 在 Luminal 型、三阴性及 HER2 阳性乳腺癌的抗肿瘤治疗疗效方面具有较好的预测作用。壁报会议中也有多项研究围绕 TILs 在不同亚型乳腺癌中的作用展开探索。研究报告提示 TILs 与乳腺癌进展转移相关, TILs 可作为乳腺癌临床生物标志物。全文就 2023 ASCO 关于 TILs 在乳腺癌疗效预测作用的最新进展进行报道。

关键词:肿瘤浸润淋巴细胞; 乳腺癌; 肿瘤微环境; 预后; ASCO

中图分类号:R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2023)09-0739-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2023.09.B003

Studies on Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Predicting the Efficacy of Breast Cancer Treatment in ASCO 2023

FANG Ziru¹, JIANG Ruiyuan¹, ZHU Jiayu¹, WANG Xiaojia²

(1. Second Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 310053, China;

2. Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou Institute of Medicine (HIM), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China)

Abstract: Tumor infiltrating lymphocytes (TILs) are in the spotlight at the 2023 American Society of Clinical Oncology Congress (ASCO). The oral presentations A505, A507 and A508 in the conference reported that TILs had a good predictive value for therapeutic efficacy of Luminal, triple-negative and HER2-positive breast cancer. In addition, a number of studies shown in the poster session focused on the role of TILs in different subtypes of breast cancer. These studies highlighted the association of TILs with metastatic breast cancer progression and its potential application as a biomarker for treatment efficacy of breast cancer. This review summarizes the update progress of TILs in predicting curative effects of breast cancer presented in ASCO 2023.

Subject words: tumor infiltrating lymphocyte; breast cancer; tumor microenvironment; prognosis; ASCO

乳腺癌已经进入到分子分型和精准医学时代, 在分子分型指导下的分类治疗使乳腺癌患者的疗效和生活质量得到显著提升, 特别是人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 阳性乳腺癌亚型从复发风险最高、生存最短成为了现今可治愈的类型。三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC) 因其分型复杂、预后差、生存短, 成为研究关注的热点。2023 年美国临床

肿瘤学会 (American Society of Clinical Oncology, ASCO) 口头报告会主要介绍乳腺癌的局部、区域、辅助治疗前沿进展, 其中有关新型生物标志物的探索成为热点, 肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocytes, TILs) 占据了乳腺癌 10 篇主旨报告中 3 篇。

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^[1]。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(intratatumoral

基金项目:浙江省重点研发计划(国际合作技术研发与示范推广项目)(2020C04012); 国家重点研发计划“政府间国际科技创新合作”重点专项立项项目(2019YFE0196500)

通信作者:王晓稼, E-mail: wxiaojia0803@163.com

收稿日期:2023-07-25; **修回日期:**2023-08-15

tumor 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^[2]。TILs 分类及分层研究有助于提高 TILs 对乳腺癌患者疗效预测的准确性。

1 三阴性乳腺癌

与乳腺癌的其他亚型相比, TNBC 复发转移风险高、预后差, 缺乏有效的内分泌治疗和靶向治疗手段, 化疗仍然是主要治疗方法。但其具有程序性细胞死亡配体 1 (PD-L1) 表达水平更高、肿瘤突变负荷 (tumor mutational burden, TMB) 更高、TILs 更多的特点, 提示 TNBC 是最具免疫原性的亚型, 免疫相关的 TILs 水平可能具有重要的预测价值。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。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^[3], 也与新辅助治疗后的病理完全缓解 (pathologic complete response, pCR) 相关。TNBC 亚型中, 低中水平 TILs 患者中有 31% 达到 pCR, 高 TILs 患者中则有 50% 达到 pCR ($P < 0.001$), 并且 TILs 的增加还与 TNBC 较长的 OS 相关 ($P = 0.032$)^[4]。Li^[5] 的研究发现, sTILs $\geq 10\%$ 患者与更好的 5 年 DFS 显著性相关, “免疫热肿瘤”患者 (免疫细胞或免疫基因富集) 更有可能从卡培他滨治疗中获益。这些研究大多聚焦于免疫富集的 TNBC, 非免疫富集性肿瘤的预测因子尚未得到很好的研究。

Stecklein^[6] 对 TNBC 新辅助化疗加免疫治疗 (卡铂+多西他赛+派姆单抗) 的 NeoPACT 试验和 NeoSTOP 试验进行比较分析, 探讨高 sTILs 和低 sTILs 的 TNBC 患者对新辅助化疗加免疫治疗疗效的预测因素, 结果证实 TILs 是 pCR 的独立预测因子 ($OR = 1.02, 95\%CI: 1.01 \sim 1.03, P = 0.004$), 且高 sTILs 组 pCR 率明显高于低 sTILs 组 (76% vs 41%, $P < 0.001$)。研究者还利用 RNA 测序数据计算 ImSig 增殖特征

评分 (ProlifSig), 反映细胞周期进展和有丝分裂的内在细胞过程。在高 sTILs 组中, ProlifSig 与 pCR 无关 ($OR = 1.79, 95\%CI: 0.54 \sim 5.89, P = 0.34$)。在低 sTILs 组中, ProlifSig 与 pCR 显著性相关 ($OR = 3.18, 95\%CI: 1.03 \sim 9.86, P = 0.045$)。多变量分析显示 ProlifSig 也是 pCR 的独立预测因子 ($OR = 3.13, 95\%CI: 1.44 \sim 6.83, P = 0.004$)。

综上所述, 在接受免疫治疗的 TNBC 患者中, 免疫增强与 pCR 有关。增殖特征是 pCR 的独立预后因素, 与免疫增强预测相辅相成, 为预测 pCR 提供了补充信息。在低 sTILs 的肿瘤中, ProlifSig 与 pCR 呈正相关, 高增殖患者在单独接受化疗的情况下接受化疗加免疫治疗的 pCR 有所改善。由此可以猜想, 高 sTILs 肿瘤中的治疗反应主要由淋巴细胞依赖性细胞毒机制主导, 而在低 sTILs 肿瘤中, 治疗反应可能由增殖依赖性反应主导。化疗的增殖依赖性细胞毒性可能会引起免疫原性细胞死亡, 这可能对化疗联合免疫治疗患者未能产生内在抗肿瘤免疫应答的改善。未来的临床治疗中, 有望在低免疫的 TNBC 亚组中采用 ProlifSig 识别出新辅助治疗联合免疫治疗更有可能获益的患者。

目前临床上免疫治疗药物主要为免疫检查点抑制剂阿替利珠单抗、帕博利珠单抗等。此外, 近年来针对乳腺癌疫苗、溶瘤病毒和过继细胞治疗等研究正在如火如荼地展开。TILs 在 TNBC 患者中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。TILs 疗法是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^[7]。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。

2 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。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。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。研究发现, TNBC 具有最多的 TILs 浸润,其次是 HER2 阳性乳腺癌^[1]。TILs 在 HER2 阳性乳腺癌预后和新辅助治疗中的预测价值和相关免疫治疗是近来的研究热点。

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,该研究中有 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%^[8]。然而该研究中 HER2 阳性亚组中患者例数较少,并且缺乏对 OS 显著性影响。Hills 在 FinHER 研究的基础上,纳入 NSABP B-31、HERA、Intergroup N9831、PACS-04 四项化疗联合/不联合曲妥珠单抗治疗的随机临床试验荟萃分析发现, TILs 与年龄无明显相关性,但是 ER 阴性、淋巴结阴性患者 TILs 评分更低($P<0.001$)。无论治疗是否包含曲妥珠单抗,高 TILs 与低复发风险独立相关(95%CI:0.84~0.90, $P<0.001$),且 TILs 每增加 10%,复发率约降低 14%。曲妥珠单抗对降低复发有明显获益,但 TILs 与曲妥珠单抗之间不存在交互作用,无论 TILs 状态如何,曲妥珠单抗绝对获益^[9]。Graeser 将目光聚焦于 HR 阳性/HER2 阳性早期乳腺癌,并在这类患者中验证 TILs 对患者疗效的预测作用。通过新辅助内分泌治疗或双重 HER2 阻断治疗的 WSG-TP-II 期试验发现,基线 sTILs>30% 与 pCR 相关^[10]。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,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 HER 靶向治疗基础上加用免疫检查点抑制剂的益处。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,但无法重现 FinHER 结果。TILs 对 HER2 阳性乳腺癌靶向治疗的协同作用未得到证实。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。辅助性 T 淋巴细胞 1 主要分泌 γ 干扰素,协调促肿瘤和抗肿瘤免疫的平衡,其高表达与曲妥珠单抗在局部晚期患者及辅助化疗患者中较好的疗效相关^[11-12]。随着对 TILs 相关研究的不断深入和突破,HER2 阳性乳腺癌的免疫治疗具有极大的发展前景。

3 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 乳腺癌中的预测和预后意义尚不清楚,可能与 Luminal 乳腺癌的相关研究较少有关。

Torralba 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 ($P=0.06$)^[13]。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。Lucas^[14]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。

TILs 具有多种分子亚型,其中细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL)、辅助性 T 细胞 (helper T cell, Th)、树突状细胞 (dendritic cells, DC 细胞)、NK 细胞通过对肿瘤细胞的识别、杀伤和清除,实现正向免疫应答;调节性 T 细胞 (regulatory cells, Tregs)、肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs)、髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 等分泌大量的免疫抑制细胞因子和生长因子,抑制上述正向调节细胞的激活,从而使肿瘤细胞逃脱免疫监视,最终导致肿瘤形成、侵袭与转移。

Tesch^[15]在年轻女性 Luminal 乳腺癌患者中利用多重免疫荧光技术评估 TILs 临床病理特征和预

后的关联。通过对年轻女性乳腺癌患者肿瘤样本的组织病理学分析发现,在 HR 阳性肿瘤中 TILs 亚型与年龄、种族、组织学类型和分级相关。黑人患者的基质 CTL、Tregs 和耗竭性 T 细胞表达较高。年龄较大 (36~40 岁) 患者基质内 CTL 和耗竭性 T 细胞以及肿瘤内 Th 表达较高。Ⅲ级肿瘤患者间质和瘤内具有较高 Th 和 Tregs 表达。年轻女性 HR 阳性乳腺癌基质和肿瘤内 Th 和 Tregs 的高表达与乳腺癌结局的改善相关。具体来说,肿瘤内 CTL 高表达与 OS 改善相关,高 Th 和 Tregs 表达与无浸润性乳腺癌生存期 (invasive breast cancer-free survival, iBCFS) 和无远处疾病生存期 (distant disease-free survival, DDFS) 改善相关。该研究与其他 Luminal 型乳腺癌相关研究的结论有较大差异。Luminal B 型的特点是增殖较高且对内分泌信号传导的依赖性降低, Luminal A 肿瘤 TILs 浸润和 TMB 均低于 Luminal B 肿瘤。该研究纳入全部类型的 Luminal 乳腺癌,并非将其分成 Luminal A/B, 两者不同的特性可能会造成结果的偏差。同样,在上述研究中,经过调整肿瘤分级后,CTL 浸润与预后之间不存在显著性关联。研究证实免疫细胞分类与相互作用的研究有助于佐证 TILs 在 Luminal 乳腺癌中的预后价值。

4 原发性和转移性乳腺癌

高 TILs 与早期乳腺癌预后改善、新辅助化疗 pCR 率增加相关。研究证实 TILs 在转移性乳腺癌 (metastatic breast cancer, MBC) 治疗中能够改善免疫检查点抑制剂的反应率^[16]。然而,到目前为止,没有研究明确评估在无检查点阻断的转移性环境中 TILs 数量与生存结局的关系。Stover^[17]对 CALGB 40502 研究展开事后分析,发现低 sTILs 与接受一线化疗的 MBC 患者较差 PFS (HR=1.34, 95%CI: 1.10~1.63, $P=0.004$) 和 OS 相关 (HR=1.32, 95%CI: 1.07~1.63, $P=0.009$)。经 sTILs 测定的免疫激活状态在 MBC 明显低于原发性乳腺癌,且因不同转移部位而异。在局部晚期乳腺癌 (locally advanced breast cancer, LABC) 中, TILs 对患者疗效的预测作用也得到了证实。在新辅助治疗的 LABC 患者中, Bilici^[18]的研究发现新辅助治疗前后 TILs 水平与 pCR 显著性相

关。具体而言,新辅助治疗前高 TILs 水平与 pCR 率较高相关,提示 TILs 表达可作为乳腺癌特定分子亚型潜在的预测指标。

也有研究者对比乳腺癌患者原发灶与转移灶的免疫细胞浸润情况,发现两者之间存在差异。Hilbers^[19]对 AURORA 研究中的患者原发灶和转移灶进行 RNA 测序、sTILs 测定,计算免疫细胞类型的相对年度转移/原发比率 (relative abundance metastasis/primary ratios, RAR)。结果表明,除肺转移外,与原发病灶相比较,转移性病灶的 sTILs 总体下降。转移灶的 B 细胞 (RAR=0.32, $P=0.001$), Tregs (RAR=0.12, $P=0.001$) 和 CTL (RAR=0.32, $P<0.001$) 比原发灶减少,而巨噬细胞 (RAR=3.3, $P=0.001$) 和 Th1 细胞 (RAR=1.5, $P=0.001$) 升高。与低 TILs 相比,高 sTILs ($\geq 20\%$) 病变有更多抑制免疫反应的 Tregs 细胞、B 细胞浸润 (P 均=0.001)。

总之,与复发性乳腺癌及其原发肿瘤相比, MBC 的原发灶和转移灶显示出非常相似的免疫景观,并且有更多的 B 细胞抗原受体 (B-cell receptor, BCR) 克隆^[19]。Ko^[20]研究也同样证实原发性乳腺癌具有更大程度的免疫浸润、PD-L1 及其他免疫检查点的表达,表明 MBC 的免疫反应不如原发性乳腺癌活跃。这些研究支持 MBC 的免疫微环境不利于免疫检查点抑制剂治疗,提示在未来免疫检查点抑制剂与化疗、靶向治疗或癌症疫苗的联合治疗可能是有前途的治疗方法,能够增强免疫反应。

5 总结与展望

2023 年 ASCO 年会亮相的 TILs 细胞相关研究,预示了 TILs 在乳腺癌领域作为预测指标的潜在价值,促进相关免疫治疗更加多元的探索。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。浸润乳腺癌的淋巴细胞群的复杂性及其协同或拮抗作用可能会对肿瘤治疗预后及生存期产生不同的影响,其可能取决于肿瘤的组织学、分子类型、原发性或转移性肿瘤的性质及患者自身情况。因此,在临床评估及

治疗决策时,应对肿瘤细胞、免疫反应和微环境之间相互作用进行全面分析。

免疫系统细胞可以建立保护性抗肿瘤反应;或者相反,诱导慢性炎症,促进疾病进展。这很大程度上取决于肿瘤中存在的免疫细胞浸润以及这些细胞与肿瘤细胞建立的通讯。与其他癌症相比,乳腺肿瘤的突变负担较低,被认为是免疫原性较差的癌症。然而,大量证据表明部分乳腺癌存在显著的异质性,如TNBC和HER2阳性乳腺癌具有较高的免疫原性。在免疫治疗提供更大的临床益处之前,需要进一步的研究来阐明不同免疫亚群的贡献和临床价值。TILs具有肿瘤特异性强、多靶向识别、浸润能力好等优势。随着更多临床研究的开展,对TILs的认知得到进一步提升,为TILs临床应用提供了更大的可能。

参考文献:

- [1] Stanton SE, Adams S, Disis ML. Variation in the incidence and magnitude of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer subtypes: a systematic review[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(10):1354.
- [2] Shin S. Artificial intelligence-powered tumor-infiltrating lymphocytes analyzer to reveal distinct immune landscapes in breast cancer by molecular subtype and HER2 score[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16):abstr 1049.
- [3] Loi S, Drubay D, Adams S, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis: a pooled individual patient analysis of early-stage triple-negative breast cancers[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(7):559-569.
- [4] 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 3771 patients treated with neoadjuvant therapy[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(1):40-50.
- [5] Li J. Differential benefit of capecitabine-based chemotherapy among TNBC subtypes in the context of the CBC-SG010 study[J]. *J Clin Oncol*, 41(16):abstr 528.
- [6] Stecklein SR. Differential impact of proliferation signature on efficacy of neoadjuvant chemimmunotherapy in sTIL-high and sTIL-low triple-negative breast cancer(TNBC): biomarker analysis of the NeoPACT trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16):abstr 507.
- [7] Kumar A, Watkins R, Vilgelm AE. Cell therapy with TILs: training and taming T cells to fight cancer[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 690499.
- [8] Loi S, Michiels S, Salgado R, et al. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(8):1544-1550.
- [9] Hills RK. Do tumor infiltrating lymphocytes (TILs) predict benefits from trastuzumab therapy for HER2 positive breast cancer? Meta-analysis of individual patient data from 4097 women in 5 trials[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16): abstr 508.
- [10] Graeser MK. Gene expression signatures, stromal tumor infiltrating lymphocytes (sTILs), and change in tumor cellularity to predict pathological complete response(pCR) after 12 week de-escalated neoadjuvant endocrine therapy(ET) vs paclitaxel + dual HER2 blockade in the WSG-TP- II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16):abstr 519.
- [11] Datta J, Fracol M, McMillan MT, et al. Association of depressed anti-HER2 T-helper type 1 response with recurrence in patients with completely treated HER2-positive breast cancer: role for immune monitoring [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(2): 242-246.
- [12] Datta J, Berk E, Xu S, et al. Anti-HER2 CD4 (+) T-helper type 1 response is a novel immune correlate to pathologic response following neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*, 2015, 17(1):71.
- [13] Garc'ia-Torralba E. Clinical meaning of stromal tumor infiltrating lymphocytes(sTIL) in luminal early breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 41(16):abstr 572.
- [14] Lucas M. The immune microenvironment in hormone positive, HER2 negative breast cancer: a focus on tumour infiltrating lymphocytes, spatial phenotypes and tertiary lymphoid structures[J]. *J Clin Oncol*, 41(16):abstr 2522.
- [15] Tesch ME. Association of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) with clinicopathologic characteristics and prognosis in young women with HR+/HER2- breast cancer(BC)[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16):abstr 505.
- [16] Emens LA, Esteva FJ, Beresford M, et al. Trastuzumab emtansine plus atezolizumab versus trastuzumab emtansine plus placebo in previously treated, HER2-positive advanced breast cancer(KATE2): a phase 2, multicentre, randomised, double-blind trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(10):1283-1295.
- [17] Stover DG. Clinical science symposium association of tumor infiltrating lymphocyte quantity with survival in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC) receiving microtubule-targeting agents: post hoc analysis CALGB 40502(Alliance)[J]. *J Clin Oncol*, 41(16):abstr 1010.
- [18] Bilici A. The relationship between the change with neoadjuvant chemotherapy in the tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) expressions and pathological response in breast cancer patients[J]. *J Clin Oncol*, 41(16):abstr 3114.
- [19] Hilbers F. Clinical science symposium characterization of the immune microenvironment in matched primary and metastatic breast cancer lesions from the AURORA study: BIG 14-01[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16):abstr 1009.
- [20] Ko HC. Session comparison of immune microenvironment between primary and metastatic breast tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16):abstr 1030.