

组织驻留记忆 T 细胞及其在三阴性乳腺癌中的研究进展

王 露, 唐钰涵, 高 源, 赵文辉

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘 要: T 淋巴细胞在实体肿瘤的抗肿瘤反应中起着重要作用, 在多种实体肿瘤中, 肿瘤特异性记忆 T 细胞可能在控制肿瘤细胞生长、限制肿瘤细胞扩散方面发挥重要作用。在三阴性乳腺癌中, 肿瘤浸润淋巴细胞表现出与组织驻留记忆 T 细胞(tissue-resident memory T cells, TRM)相关的分子表型和免疫功能特征, 包括组织特异性归巢分子和免疫衰竭标志物的表达。高水平 TRM 与三阴性乳腺癌患者更好的预后相关, 表明 TRM 类似于肿瘤浸润淋巴细胞, 可能有助于抗肿瘤反应。全文重点讨论 CD8⁺ TRM 的特征及临床意义, 以及靶向这些细胞以提高三阴性乳腺癌患者免疫治疗方法成功率的潜在途径。

主题词: 组织驻留记忆 T 细胞; 三阴性乳腺癌; 肿瘤免疫

中图分类号: R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2023)09-0744-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2023.09.B004

Research Progress on Tissue-Resident Memory T Cells and Their Role in Triple-Negative Breast Cancer

WANG Lu, TANG Yuhua, GAO Yuan, ZHAO Wenhui

(Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China)

Abstract: T lymphocytes are the major immune cells in antitumor response, and tumor-specific memory T cells play an important role in controlling tumor cell growth and limiting tumor cell spread in a variety of solid tumors. In triple-negative breast cancer (TNBC), tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) exhibit molecular phenotypes and immune functional features of tissue-resident memory T cells (TRM), including the expression of tissue-specific homing molecules and immune exhaustion markers. High levels of TRM are associated with better prognosis in TNBC patients, suggesting that TRMs may also contribute to the antitumor response. In this review, we mainly discuss the characteristics and clinical significance of CD8⁺ TRM and potential ways to target these cells to improve the efficacy of immunotherapy in patients with triple-negative breast cancer.

Subject words: tissue-resident memory T cells; triple-negative breast cancer; tumor immunity

三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)治疗缺乏精准的分子靶点, 手术和化疗是过去几十年 TNBC 的主要治疗方法, 但与其他乳腺癌亚型相比, TNBC 更容易复发和转移, 生存率更低^[1]。随着免疫检查点抑制剂的研发和 TNBC 免疫原性的验证, 免疫治疗是目前有前途的治疗方法^[2]。通过免疫检查点抑制剂重新激活 T 细胞并促进内源性抗肿瘤反应是免疫治疗的主要机制。

在免疫应答过程中, T 细胞接受抗原刺激进行一系列的增殖、分化, 形成效应 T 细胞。在这个过程中, 一小部分 T 细胞分化为记忆细胞, 当同一抗原

再次进入机体时, 记忆细胞迅速增殖、分化, 形成大量效应 T 细胞, 继而产生更强的特异性免疫反应^[3]。其中, CD8⁺ T 细胞在抵抗病原体 and 癌症的免疫保护中发挥至关重要的作用^[4]。免疫反应产生的记忆 CD8⁺ T 细胞群可分为中枢记忆 T 细胞(center memory T cells, TCM) 和效应记忆 T 细胞(effector memory T cells, TEM), 以及主要存在于非淋巴组织中的组织驻留记忆 T 细胞(tissue-resident memory T cells, TRM)^[5]。Savas 等^[6]对从乳腺癌组织中分离的 6 311 个 T 细胞进行了单细胞 RNA 测序, 从中鉴定了一群 CD8⁺ CD103⁺ T 细胞, 类似于在人类和小鼠模型中描述的 TRM, 同时也是 TNBC 组织微环境中普遍存在的细胞群, 从 TRM 群的单细胞测序中获得的基因标记与

基金项目: 北京医学奖励基金(YXJL-2021-0424-0382)

通信作者: 赵文辉, E-mail: 0187@hrbmu.edu.cn

收稿日期: 2023-04-24; **修回日期:** 2023-06-02

乳腺癌患者复发风险降低和总生存期延长具有统计学意义正相关性。本文对 CD8⁺ TRM 的最新研究进展进行总结,并探讨 CD8⁺ TRM 作为预测 TNBC 患者预后及免疫治疗靶点的临床价值。

1 TRM 分化

TRM 是非淋巴组织中抵御病原体的第一道防线^[7],最初在小鼠病毒感染后的外周组织中被描述^[8]。与在外周组织和淋巴结之间循环的 TCM 和 TEM 不同,TRM 持续存在于局部组织中而不进行循环,并能够对其同源抗原进行快速免疫应答,在局部免疫监视中发挥关键作用^[9-10]。CD8⁺ TRM 是记忆性 T 细胞家族中的重要成员^[11],在对抗病原体 and 恶性肿瘤的免疫防御中起着至关重要。CD8⁺ TRM 在器官之间表现出异质性,但不同组织中的 TRM 具有共同的转录标记,并且通常以组织和肿瘤中 CD69 和 CD103 的表面表达为特征^[12-14]。CD8⁺ TRM 主要来自 KLRG1^{hi} CD127^{hi} 记忆前体效应细胞池^[15],其分化成熟涉及一系列转录变化,目前尚不清楚 TRM 在 T 细胞的哪一阶段与循环 T 细胞区分开来。根据转录分析结果显示,TRM 基因表达谱在感染后的效应 CD8⁺ T 细胞中基本建立,表明组织微环境在 TRM 形成中起重要作用^[16]。局部抗原接触对于形成上皮组织中 CD8⁺ TRM 至关重要,在局部感染的情况下,感染部位分泌的炎症趋化因子如 CXCL9 和 CXCL10 在诱导效应 T 细胞的细胞骨架重塑中起关键作用,从而促进其上皮内迁移和随后在上皮中形成 CD8⁺ TRM^[17-18]。TRM 分化受其周围多种细胞因子的影响,其中 IL-12、I 型 IFN 和 IL-15 等多种炎症分子也在 TRM 分化中起重要作用^[19-20]。此外,各种转录因子包括 Hobit^[21],Blimp1^[22],Runx3^[15],Notch^[23],Bhlhe40^[24],Eomes^[25]和 T-bet^[26]也参与 TRM 生成的调节。CD103 和 CD69 表面标志物的表达、淋巴结归巢受体 L-选择素(CD62L)和 CC-趋化因子受体 7(CCR7)的缺失是 TRM 的重要特征^[27]。目前普遍依靠 CD103、CD69 识别 TRM 细胞群。

2 TRM 在组织中的维持

研究证明 TRM 在小鼠的多种组织中提供有效

免疫保护^[28],通过将同种异体的 T 细胞特异性地移植到受者的肺中,供体 T 细胞可以持续存在于受体肺中,并表达高水平的 TRM 特征性标志物,表明 TRM 也能长期存在于人体组织中^[29]。TRM 在组织中的持续存在受组织局部微环境的影响,包括稳态细胞因子如 IL-7、TGF- β 、IL-15 和 TNF 都对 TRM 在外周组织的驻留起重要的调控作用。TGF- β 可诱导 CD103 在活化 CD8⁺ T 细胞上的表达,是乳腺组织中 TRM 分化的关键因素^[30]。转移性恶性黑色素瘤患者中局部 IL-15 表达与 TRM 数量增加呈正相关,表明 IL-15 可能影响 TRM 在组织的驻留^[31]。这些细胞因子作为信使分子调节 TRM 的转录,进而抑制 TRM 表面介导细胞迁移的分子,如 S1PR1、CCR7、KLF2 和 KLRG1 表达^[32];促进对 T 细胞驻留和存活至关重要的黏附分子(如 CD103)的上调^[28,33]。不同肿瘤组织中 TRM 表面表达 CD 分子有差异,但都表达 CD103,CD103 与整合素 β 7 配对并结合 E 钙黏蛋白(E-cadherin),使 CD103⁺ TRM 黏附于上皮组织中,有助于滞留在外周^[34]。目前发现,在 TNBC 肿瘤组织中表达的 CD 分子主要有 CD103、CD69、CD39。Borges 等^[35]发现,嘌呤受体 P2RX7 通过增强 CD8⁺ T 细胞对 TGF- β 的感知,诱导 TGF- β 信号通路进一步控制 T 细胞表达 CD103 来促进 CD8⁺ TRM 的生成以及在组织中的驻留。P2RX7 缺陷型 TRM 在非淋巴组织中进行性衰变,并表达失调的 TRM 特异性标志物。此外,TRM 在组织中的长期存在需要 P2RX7 的持续表达^[30]。研究表明细胞外信号在 TRM 的产生和维持中起重要作用。

由病毒感染产生的皮肤中 CD8⁺ TRM 上调与脂质摄取和代谢相关基因的表达,并利用线粒体脂肪酸 β 氧化来维持其长期生存和免疫功能^[36]。肿瘤组织中的 TRM 也具有同样的特点,适应肿瘤微环境中低水平的氧和葡萄糖的代谢,不利用葡萄糖而依靠脂肪酸氧化维持细胞存活^[37]。值得注意的是,脂肪酸结合蛋白(fatty acid binding proteins, FABPs)在多种组织的 TRM 中广泛表达,参与 TRM 的脂质代谢,目前已知 FABPs 有 9 种亚型^[38],不同组织中的 TRM 表达不同的 FABPs^[10]。TRM 表面介导迁移的分子表达降低、介导驻留特异标志物的富集以及从脂肪酸氧化中获取能量的能力为 TRM 在低氧的肿瘤微环境中提供驻留和代谢优势,共同促进 TRM 在肿瘤组织中长期存在并发挥免疫作用。

3 TRM 抗肿瘤机制

TRM 参与肿瘤长期免疫保护,与肿瘤患者对免疫治疗的改善和良好的临床结果之间存在关联。TRM 在多种肿瘤类型的抗肿瘤免疫中起着关键作用,但发挥抗肿瘤作用的确切机制目前尚不清楚。在乳腺肿瘤组织中,CD8⁺ TRM 表达且分泌高水平的细胞毒性效应分子,包括细胞毒分子颗粒酶 B、穿孔素 1、干扰素 γ 和肿瘤坏死因子^[6]。乳腺癌、非小细胞肺癌标本分离组织中 CD8⁺ TRM 通过细胞毒分子颗粒酶 B 和穿孔素 1 杀伤肿瘤细胞,意味着 TRM 具有直接杀死肿瘤细胞从而控制肿瘤生长的潜力^[12-13]。TRM 通过树突状细胞放大细胞毒性 CD8⁺ T 细胞反应的能力,招募其他免疫细胞到肿瘤微环境中增强抗肿瘤免疫^[13]。一项对恶性黑色素瘤小鼠表皮模型的研究数据显示,TRM 在皮肤中发挥局部保护作用,不受肿瘤发展的影响,而这种保护不依赖于循环 T 细胞的存在^[39]。在这个模型中,肿瘤控制不涉及 TRM 介导的细胞毒性,而是抑制肿瘤生长^[39],这种控制肿瘤的状态被称为癌症-免疫平衡。TRM 是保持肿瘤处于休眠状态的关键角色,在这种状态下,少量的肿瘤细胞被免疫系统长期保持在隐蔽或休眠状态,从而抑制肿瘤的进展。目前已经证实肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)百分比的增加与患者无病生存期和总生存期延长相关^[40],并且即使在没有化疗的情况下,TILs 评分 $\geq 30\%$ 的早期 TNBC 患者 5 年总生存期接近 100%^[41]。这些研究结果证明了免疫机制在乳腺癌中的重要性。CD8⁺ TRM 可能在这一现象中发挥作用。

4 TRM 在 TNBC 中的临床意义

CD8⁺ TILs 包括 TRM 亚群,TILs 与乳腺癌患者以及其他实体瘤患者的良好结局相关。TILs 中 T 细胞占相当大的比例,并且当前研究表明 CD8⁺ T 细胞是较好临床结局的关键决定因素。Virassamy 等^[42]在小鼠乳腺癌模型中通过给予不同免疫抑制剂治疗,TRM 具有增强免疫治疗反应的作用,并且对 METABRIC 数据库中 TNBC 患者的数据分析显示,CD8⁺ TRM 基因的高表达与 TNBC 患者改善预后和较长的总生存期相关。此外,在肺癌、宫颈癌、恶性黑

色素瘤、卵巢癌等多种实体肿瘤组织中观察到 TRM 标记的存在与无病生存期和总生存期延长相关^[39,43-45]。相比较于其他类型乳腺癌,TNBC 有更多的 TILs 浸润,并且可能是产生肿瘤新抗原最高概率的亚型^[46]。在乳腺癌中 CD69⁺CD103⁺ TRM 簇具有高度特异性,与其他 T 细胞簇相比,有 400 个基因的差异表达。其中包括整合素 αE 亚单位的高表达以及介导 T 细胞循环相关基因,如:SELL、KLRG1、KLF2、S1PR1 和 S1PR5 的低表达^[6]。与 CD8⁺ CD103⁻ T 细胞相比,CD8⁺CD103⁺ T 细胞的免疫检查点,如 HAVCR2 (TIM3)、PDCD1、CTLA4 和 LAG-3 表达显著性增加^[6],源自这些细胞的转录特征与更好的预后相关,而而存在的总 CD8⁺ T 细胞的量和给予的治疗无关^[6,47]。

TRM 可能是针对这些免疫检查点蛋白抗体的靶细胞群,并有助于恢复 T 细胞抗肿瘤的反应。Wang 等^[48]在对 424 例乳腺癌患者肿瘤组织的研究中发现,CD8 和 CD103 联合表达比单独表达任何一种标志物都能更好地预测总生存期增加。此外,与辅助型 T 细胞 1、滤泡辅助 T 细胞相比,TRM 在乳腺癌中同样是更可靠的预后评估指标^[6,49-50]。

综上所述,CD8⁺ TRM 有助于乳腺癌免疫监测,并且是免疫检查点抑制剂调节的关键靶点。因此,TRM 在 TNBC 中的作用及临床价值成为近年的研究热点。FinHER 试验^[51]回顾性研究发现,TNBC 患者 TILs 数量的增加与改善的无复发生存期之间显示出密切的线性相关关系。结合以往研究,CD8⁺ TRM 可能是在具有大量 TILs 的 TNBC 患者中观察到的临床预后改善的关键因素。CD8⁺ TRM 与改善 TNBC 患者生存率之间的相关性,反映 T 细胞是影响患者预后的因素,靶向 TRM 可能会提高乳腺癌免疫治疗的疗效。

TRM 有助于外周组织的免疫监测和免疫反应,并在 TNBC 患者中发挥重要作用;其表达细胞毒效应蛋白以及多种免疫检查点,在免疫微环境中保留活跃的细胞分裂能力;乳腺癌组织中 T 细胞浸润的数量和质量,包括 TRM 亚群的存在,是改善治疗反应和临床预后的关键,凸显了局部免疫反应的重要作用,特别是对于 TNBC 患者。CD8⁺ TRM 因其具有细胞毒作用、治疗性 T 细胞检查位点的高表达和在肿瘤微环境中细胞代谢及增殖能力,在未来 TNBC 患者的免疫治疗中具有重要意义。

参考文献:

- [1] Bianchini G, De Angelis C, Licata L, et al. Treatment landscape of triple-negative breast cancer-expanded options, evolving needs[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(2): 91–113.
- [2] Savas P, Salgado R, Denkert C, et al. Clinical relevance of host immunity in breast cancer: from TILs to the clinic[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(4): 228–241.
- [3] Henning AN, Roychoudhuri R, Restifo NP. Epigenetic control of CD8 (+) T cell differentiation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(5): 340–356.
- [4] Arens R, Schoenberger SP. Plasticity in programming of effector and memory CD8 T-cell formation[J]. *Immunol Rev*, 2010, 235(1): 190–205.
- [5] Mueller SN, Gebhardt T, Carbone FR, et al. Memory T cell subsets, migration patterns, and tissue residence [J]. *Annu Rev Immunol*, 2013, 31: 137–161.
- [6] Savas P, Virassamy B, Ye C, et al. Single-cell profiling of breast cancer T cells reveals a tissue-resident memory subset associated with improved prognosis [J]. *Nat Med*, 2018, 24(7): 986–993.
- [7] Schenkel JM, Masopust D. Tissue-resident memory T cells [J]. *Immunity*, 2014, 41(6): 886–897.
- [8] Masopust D, Soerens AG. Tissue-resident T cells and other resident leukocytes[J]. *Annu Rev Immunol*, 2019, 37: 521–546.
- [9] Szabo PA, Miron M, Farber DL. Location, location, location: tissue resident memory T cells in mice and humans [J]. *Sci Immunol*, 2019, 4(34): 9673.
- [10] Frizzell H, Fonseca R, Christo SN, et al. Organ-specific isoform selection of fatty acid-binding proteins in tissue-resident lymphocytes[J]. *Sci Immunol*, 2020, 5(46): 9283.
- [11] Kumar BV, Connors TJ, Farber DL. Human T cell development, localization, and function throughout life [J]. *Immunity*, 2018, 48(2): 202–213.
- [12] Djenidi F, Adam J, Goubar A, et al. CD8+CD103+ tumor-infiltrating lymphocytes are tumor-specific tissue-resident memory T cells and a prognostic factor for survival in lung cancer patients [J]. *J Immunol (Baltimore)*, 2015, 194(7): 3475–3486.
- [13] Savas P, Virassamy B, Ye C, et al. Single-cell profiling of breast cancer T cells reveals a tissue-resident memory subset associated with improved prognosis[J]. *Nat Med*, 2018, 24(7): 986–993.
- [14] Workel HH, Komdeur FL, Wouters MC, et al. CD103 defines intraepithelial CD8+ PD1+ tumour-infiltrating lymphocytes of prognostic significance in endometrial adenocarcinoma[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 60: 1–11.
- [15] Milner JJ, Toma C, Yu B, et al. Runx3 programs CD8(+) T cell residency in non-lymphoid tissues and tumours [J]. *Nature*, 2017, 552(7684): 253–257.
- [16] Pritzl CJ, Daniels MA, Teixeira E. Interplay of inflammatory, antigen and tissue-derived signals in the development of resident CD8 memory T cells[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 636240.
- [17] Pizzolla A, Wang Z, Groom JR, et al. Nasal-associated lymphoid tissues (NALTs) support the recall but not priming of influenza virus-specific cytotoxic T cells[J]. *Proc Nat Acad of Sci U S A*, 2017, 114(20): 5225–5230.
- [18] Caldeira-Dantas S, Furmanak T, Smith C, et al. The chemokine receptor CXCR3 Promotes CD8(+) T Cell accumulation in uninfected salivary glands but is not necessary after murine cytomegalovirus infection[J]. *J Immunol*, 2018, 200(3): 1133–1145.
- [19] Von Hoesslin M, Kuhlmann M, De Almeida GP, et al. Secondary infections rejuvenate the intestinal CD103 (+) tissue-resident memory T cell pool[J]. *Science Immunol*, 2022, 7(77): eabp9553.
- [20] Mackay LK, Rahimpour A, Ma JZ, et al. The developmental pathway for CD103 (+)CD8+ tissue-resident memory T cells of skin[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(12): 1294–1301.
- [21] Parga-Vidal L, Behr FM, Kragten NAM, et al. Hobit identifies tissue-resident memory T cell precursors that are regulated by Eomes[J]. *Sci Immunol*, 2021, 6(62): 3533.
- [22] Behr FM, Kragten NAM, Wesselink TH, et al. Blimp-1 rather than hobit drives the formation of tissue-resident memory CD8 (+) T Cells in the lungs [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 400.
- [23] Hombrink P, Helbig C, Backer RA, et al. Programs for the persistence, vigilance and control of human CD8 (+) lung-resident memory T cells [J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(12): 1467–1478.
- [24] Li C, Zhu B, Son YM, et al. The transcription factor Bhlhe40 programs mitochondrial regulation of resident CD8 (+) T Cell fitness and functionality [J]. *Immunity*, 2020, 52(1): 201–202.
- [25] Mackay LK, Wynne-Jones E, Freestone D, et al. T-box transcription factors combine with the cytokines TGF-beta and IL-15 to control tissue-resident memory T cell fate[J]. *Immunity*, 2015, 43(6): 1101–1111.
- [26] Leavy O. Immune memory: T-box tuning for TRM cell fate[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(2): 71.

- [27] Dumauthioz N,Labiano S,Romero P. Tumor resident memory T cells: new players in immune surveillance and therapy[J]. *Front Immunol*,2018,9: 2076.
- [28] Skon CN, Lee JY, Anderson KG, et al. Transcriptional downregulation of S1pr1 is required for the establishment of resident memory CD8+ T cells [J]. *Nat Immunol*,2013, 14(12):1285–1293.
- [29] Snyder ME, Finlayson MO, Connors TJ, et al. Generation and persistence of human tissue-resident memory T cells in lung transplantation[J]. *Sci Immunol*,2019,4(33):5581.
- [30] Borges Da Silva H, Peng C, Wang H, et al. Sensing of ATP via the purinergic receptor P2RX7 promotes CD8 (+) TRM cell generation by enhancing their sensitivity to the cytokine TGF- β [J]. *Immunity*,2020,53(1):158–171. e6.
- [31] Edwards J, Wilmott J S, Madore J, et al. CD103 (+) tumor-resident CD8(+) T Cells are associated with improved survival in immunotherapy-naïve melanoma patients and expand significantly during anti-PD-1 treatment[J]. *Clin Cancer Res*,2018,24(13):3036–3045.
- [32] Cyster JG, Schwab SR. Sphingosine-1-phosphate and lymphocyte egress from lymphoid organs[J]. *Annu Rev Immunol*,2012,30:69–94.
- [33] Schwartzkopff S, Woyciechowski S, Aichele U, et al. TGF- β downregulates KLRG1 expression in mouse and human CD8(+) T cells[J]. *Eur J Immunol*,2015,45(8):2212–2217.
- [34] Gorfu G, Rivera-Nieves J, Ley K. Role of beta7 integrins in intestinal lymphocyte homing and retention[J]. *Curr Mol Med*,2009,9(7):836–850.
- [35] Borges Da Silva H, Peng C, Wang H, et al. Sensing of ATP via the purinergic receptor P2RX7 promotes CD8 (+) TRM cell generation by enhancing their sensitivity to the cytokine TGF- β [J]. *Immunity*,2020,53(1):158–171.e6.
- [36] Pan Y, Kupper TS. Metabolic reprogramming and longevity of tissue-resident memory T cells [J]. *Front Immunol*,2018,9: 1347.
- [37] Lin R, Zhang H, Yuan Y, et al. Fatty acid oxidation controls CD8 (+) tissue-resident memory T-cell survival in gastric adenocarcinoma [J]. *Cancer Immunol Res*,2020,8(4):479–492.
- [38] Li B, Hao J, Zeng J, et al. SnapShot: FABP functions[J]. *Cell*,2020,182(4):1066.e1.
- [39] Park SL, Buzzai A, Rautela J, et al. Tissue-resident memory CD8(+) T cells promote melanoma-immune equilibrium in skin[J]. *Nature*,2019,565(7739):366–371.
- [40] 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.
- [41] Park JH, Jonas SF, Bataillon G, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with early-stage triple-negative breast cancers (TNBC) who did not receive adjuvant chemotherapy[J]. *Ann Oncol*,2019,30(12):1941–1949.
- [42] Virassamy B, Caramia F, Savas P, et al. Intratumoral CD8(+) T cells with a tissue-resident memory phenotype mediate local immunity and immune checkpoint responses in breast cancer[J]. *Cancer cell*,2023,41(3):585–601. e8.
- [43] Clarke J, Panwar B, Madrigal A, et al. Single-cell transcriptomic analysis of tissue-resident memory T cells in human lung cancer[J]. *J Exp Med*,2019,216(9):2128–2149.
- [44] Komdeur FL, Prins TM, Van De Wall S, et al. CD103+ tumor-infiltrating lymphocytes are tumor-reactive intraepithelial CD8+ T cells associated with prognostic benefit and therapy response in cervical cancer[J]. *Oncoimmunology*,2017,6(9):e1338230.
- [45] Tsuji T, Matsuzaki J, Odunsi K. Tissue residency of memory CD8 (+) T cells matters in shaping immunogenicity of ovarian cancer[J]. *Cancer cell*,2022,40(5):452–454.
- [46] Nolan E, Savas P, Policheni AN, et al. Combined immune checkpoint blockade as a therapeutic strategy for BRCA1-mutated breast cancer[J]. *Sci Transl Med*,2017,9(393):4922.
- [47] Byrne A, Savas P, Sant S, et al. Tissue-resident memory T cells in breast cancer control and immunotherapy responses [J]. *Nat Rev Clin Oncol*,2020,17(6):341–348.
- [48] Wang ZQ, Milne K, Derocher H, et al. CD103 and intratumoral immune response in breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*,2016,22(24):6290–6297.
- [49] Gu-Trantien C, Loi S, Garaud S, et al. CD4+ follicular helper T cell infiltration predicts breast cancer survival[J]. *J Clin Invest*,2013,123(7):2873–2892.
- [50] Tian Q, Gao H, Ma Y, et al. The regulatory roles of T helper cells in distinct extracellular matrix characterization in breast cancer[J]. *Front Immunol*,2022,13: 871742.
- [51] 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.