

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 616–091

doi:10.18499/2225-7357-2024-13-3-83-88

3.3.2 – патологическая анатомия



Прогностические и предиктивные возможности опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов при раке молочной железы

А. И. Целуйко[✉], В. Ф. Семиглазов, А. Г. Кудайбергенова,
А. С. Артемьева, Р. М. Палтуев

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова,
Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Цель исследования – оценить прогностические и предиктивные возможности опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов при раке молочной железы (РМЖ); изучить прогностическое значение Т-клеточной (CD8⁺, CD3⁺) лимфоцитарной инфильтрации опухоли и уровня Т-регуляторных (CD4⁺) лимфоцитов; изучить прогностическое и предиктивное значение экспрессии белков Forkhead Box Protein 3, check-point PD-1, PDL1. **Материал и методы.** Проводили оценку содержания опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов и их количественное соотношение и корреляцию с регуляторными генами. В работе использован архивный материал. В исследование включены архивные данные канцер-регистра 1240 пациентов, проходивших лечение в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2000 по 2009 гг. Гистологические препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, сканировали. Оценивали 10-летнюю безрецидивную и общую выживаемость. **Результаты.** Около 80% пациентов с РМЖ имеют низкие уровни инфильтрации опухоли CD8⁺ цитотоксическими Т-лимфоцитами и CD3⁺ лимфоцитами. Экспрессия гена PD-L1 чаще выявлялась (29,5%) при трижды-негативном РМЖ, в 1,5 раза реже (18,2%) – при HER2⁺ РМЖ и крайне редко (1,5%) – при люминальном А подтипе. Выраженная (более 10%) лимфоцитарная инфильтрация CD8⁺, а также CD3⁺ при низкой экспрессии PD-L1 и FOXP3 улучшает безрецидивную и общую выживаемость пациентов с РМЖ. **Заключение.** Включение в качестве прогностического биомаркера лимфоцитарной инфильтрации опухоли представляется важным шагом в понимании биологии РМЖ. **Вывод.** Включение в качестве прогностического биомаркера лимфоцитарной инфильтрации опухоли представляется важным шагом в понимании биологии РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы; опухоль инфильтрирующие лимфоциты; CD3; CD4; CD8; регуляторные гены (PD1, PD-L1, FOXP3); прогноз; выживаемость

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Целуйко А.И., Семиглазов В.Ф., Кудайбергенова А.Г., Артемьева А.С., Палтуев Р.М. Прогностические и предиктивные возможности опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов при раке молочной железы // Журнал анатомии и гистопатологии. 2024. Т. 13, №3. С. 83–88. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2024-13-3-83-88>

ORIGINAL ARTICLES

Original article

Prognostic and Predictive Capabilities of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer

A. I. Tseluiko[✉], V. F. Semiglazov, A.G. Kudaibergenova, A.S. Artem'eva, R.M. Paltuev
N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia

Abstract. The aim of the study is to evaluate the prognostic and predictive capabilities of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer (BC); to study the prognostic value of T-cell (CD8⁺, CD3⁺) lymphocyte infiltration of the tumor and the level of T-regulatory (CD4⁺) lymphocytes; to study the prognostic and predictive value of the expression of proteins Forkhead Box Protein 3, check-point PD-1, PDL1. **Materials and methods.** The content of tumor-infiltrating lymphocytes and their quantitative ratio and correlation with regulatory genes were assessed. Archival material was used in the work. The study included archival data from the cancer registry of 1240 patients treated at the N.N. Petrov Cancer Research Institute from 2000 to 2009. Histological preparations stained with hematoxylin and eosin were scanned. Ten-year relapse-free and overall survival were assessed. **Results.** About 80% of patients with BC have low levels of tumor infiltration by CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes and CD3⁺ lymphocytes. Expression of the PD-L1 gene was detected more often (29.5%) in triple-negative breast cancer, 1.5 times less often (18.2%) in HER2⁺ BC and extremely rarely (1.5%) in luminal A subtype. Severe (more than 10%) lymphocytic infiltration of CD8⁺ and CD3⁺ with low expression of PD-L1 and FOXP3 improves relapse-free and overall survival of patients with BC. **Conclusion.** The inclusion of lymphocytic infiltration of the tumor as a prognostic biomarker represents an important step in understanding the biology of BC.

Keywords: breast cancer; tumor-infiltrating lymphocytes; CD3; CD4; CD8; regulatory genes (PD1, PD-L1, FOXP3); prognosis, survival

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interests.

For citation: Tseluiko A.I., Semiglavov V.F., Kudaibergenova A.G., Artem'eva A.S., Paltuev R.M. Prognostic and predictive capabilities of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2024. V. 13, №3. P. 83–88. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2024-13-3-83-88>

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) обладает способностью стимулировать иммунный ответ. В исследованиях С. Denkert и др. (2010, 2015) было установлено, что часть опухоли подвергается лимфоцитарной инфильтрации, и чем больше Т-клеток при этом обнаруживается, тем лучше прогноз [5, 6]. В некоторых публикациях была показана важность лимфоцитарной инфильтрации в том числе и в предсказании прогрессирования заболевания на примере различных типов рака [1, 2, 3]. Значимость TILs показана при раке толстой и прямой кишки, раке яичников, где присутствие инфильтрирующих опухоль Т-клеток непосредственно связано со снижением частоты рецидивов и более высокой продолжительностью выживаемости.

Некоторые аспекты иммунобиологии РМЖ, в частности, роль лимфоцитарной инфильтрации опухоли, начали изучаться в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в 1967 г. Результаты этого исследования опубликованы в 1970 г. [1, 2].

В общемировой практике стандарты лечения рака молочной железы (РМЖ) основываются стадии заболевания, возрасте пациента, молекулярно-биологическом подтипе опухоли, предусматривающем определение иммуногистохимических параметров, рецепторного статуса ER, PR, HER2, Ki67 и степени злокачественности новообразования. За последние 20 лет в многочисленных публикациях, посвященных иммунологии и иммунотерапии РМЖ, не затрагивались вопросы оценки иммунологического статуса при планировании лечения. В качестве системного лечения рассматривались такие стандартные варианты как химиотерапия, гормонотерапия и таргетная анти-HER2 терапия. Только в последнее время началось интенсивное изучение основных механизмов противоопухолевого иммунитета у онкологических пациентов.

Основная направленность в иммунологических исследованиях касается прогностического и предиктивного значения иммунологического ответа со стороны патоморфологии и общей иммунологии, включая инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TILs- CD3, CD4, CD8), их количественное соотношение и корреляцию с регуляторными генами (PD1, P-DL1, FOXP3).

В настоящее время увеличивается количество данных о частоте встречаемости и

абсолютном количестве TILs при различных фенотипах РМЖ. Имеются сведения о непосредственных и 3-летних результатах анти-PDL1 иммунотерапии в комбинации с химиотерапией у пациентов с метастатическим и местно-распространенным трижды негативным (ТНРМЖ) и HER2-позитивным РМЖ (HER2⁺ РМЖ), а также при неoadъювантной терапии этих опухолей.

В адаптивной иммунной системе есть важные элементы, например, цитотоксические Т-клетки (CD8⁺) которые могут стать потенциальным биомаркером иммунного ответа на опухоль. Во многих ранних исследованиях при изучении Т-клеток CD8⁺ у больных РМЖ сообщалось, что имеется связь с благоприятным прогнозом, хотя, в других исследованиях это не было подтверждено. Наоборот, в отличие от Т-лимфоцитов, Т-регуляторные лимфоциты (T-regs) вызывают иммуносупрессивное состояние, снижая ответ на аутоантигены.

Целью исследования стала оценка уровня иммунного ответа опухолевой ткани у пациентов с диагнозом РМЖ (IIA-IIIB-IIIA стадии) в условиях предоперационной (неoadъювантной) лекарственной терапии по данным core-биопсии и исследования операционного материала; изучение прогностического значения Т-клеточной (CD8⁺, CD3⁺) лимфоцитарной инфильтрации опухоли и уровня Т-регуляторных (CD4⁺) лимфоцитов; изучение прогностического и предиктивного значений экспрессии белков Forkhead Box Protein 3 (FOXP3), check-point PD-1, PDL1.

Материал и методы исследования

Помимо стадии, основным требованием при оценке прогностических групп РМЖ для стратификации пациенток групп риска являлось определение степени гистологической злокачественности.

В исследование был включен гистологический материал 1240 пациентов из канцер-регистра НИИ им. Н.Н. Петрова с 2000 по 2009 гг. Стадия Т1 была зафиксирована у 668 пациентов, причем у 47 (7,0%) из них были метастазы в лимфатических узлах (Т1а – 9, Т1б – 17, Т1с – 132; у оставшихся 511 пациентов разделение на подкатегории не выполнялось); стадия Т2 зарегистрирована у 560 пациентов, из них 58 (10,3%) имели регионарные метастазы, стадия Т3 наблюдалась в 10 случаях, из которых в 5 (50%) присутствовали метастазы, стадия Т4 с метастазами в

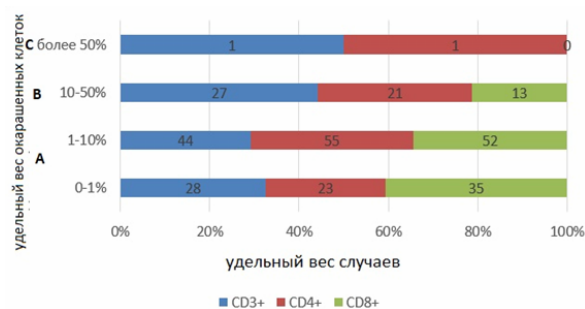


Рис. 1. Распределение CD3⁺/CD4⁺/CD8⁺ лимфоцитов в РМЖ.

Fig. 2. Distribution of CD3⁺/CD4⁺/CD8⁺ lymphocytes in BC.

аксиллярные лимфоузлы – у 2 пациентов. Таким образом РМЖ с метастазами в регионарные лимфатические узлы был выявлен у 110 человек. Согласно международной классификации TNM, в подавляющем большинстве изученных случаев (1116 (90%) пациентов) выявлялся ранний РМЖ.

Уровень инфильтрации опухоли лимфоцитами (TILs) определяли количественно согласно рекомендациям рабочей группы “International TILs Working Group 2014” (Salgado, 2014, 2015). Критерии оценки: группа А (слабое окрашивание) 0–10% лимфоцитов в опухоли, группа В (умеренное окрашивание) 11–59%, группа С (выраженное окрашивание) – 60–100%.

Всего уровень TILs был оценен у 1172 пациентов, из которых у 729 пациентов (62,2%) внутриопухолевая инфильтрация лимфоцитами была слабой (А), в 272 случаях (23,2%) – умеренной (В) и в 171 случае (14,5%) – выраженной (С).

Распределение уровня инфильтрации TILs по категории (Т) было следующим. Т1 (n=665): 449 (67,5%) случаев – группа А, 129 (19,3%) случаев – группа В, 87 (13%) случаев – группа С. Т2 (n=498): 276 (55,4%) случаев – группа А, 140 (28,1%) случаев – группа В, 82 (16,4%) случаев – группа С. Т3 (n=9): в 4 случаях – группа А, в 3 – группа В, в 2 случаях – группа С.

Первоначально мы использовали визуальный полуколичественный метод для определения TILs, где 0–10% позитивно окрашенных лимфоцитов означало 0 баллов, до 50% клеток – 1 балл, и свыше 50% позитивно окрашенных лимфоцитов – 2 балла (что означало высокий уровень окрашивания). Этот метод наряду с другими используется при оценке выживаемости.

Для более детальной характеристики иммунного звена и взаимоотношений между различными фракциями мы использовали цифровой анализ изображений для каждого из исследуемых маркеров, включая процентное содержание CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ Т-лимфоцитов в строме опухоли по отношению к общей клеточности опухоли (в мм²).

Градации уровня CD3⁺ лимфоцитов представляется в 3 группах: группа 1 (0–5%), группа 2 (5–20%), группа 3 (более 20%). Градации уровня CD4⁺ лимфоцитов представляется также в 3 группах: группа 1 (0–4%), группа 2 (4–20%), группа 3 (более 20%). Уровень CD8⁺ лимфоцитов в строме опухоли также подразделяется на 3 группы: группа 1 – 0–2,5%, группа 2 – 2,5–10%, группа 3 – более 10%.

Оценка экспрессии иммунных «регуляторов» PD-L1 и FOXP3 представляется в двух группах: для PD-L1 – группа 0 означает отсутствие экспрессии определяемой ИГХ, группа 1 – наличие экспрессии. Для FOXP3 – группа 0 означает любой уровень экспрессии, группа 1 – отсутствие экспрессии.

Классификация подтипов рака молочной железы (ТНРМЖ, HER2-позитивный и люминальный HER2-отрицательный) были основаны на иммуногистохимии и гибридации in-situ (для HER2 2+).

Реализация способа прогнозирования основана на использовании автоматизированных приемов обработки и анализа цифровых изображений исследуемых гистологических препаратов с использованием компьютерных программ.

Результаты и их обсуждение

Статус CD3⁺ лимфоцитов был изучен в 281 случае, CD4⁺ – в 633 случаях, а CD8⁺ – в 548 случаях. Соотношение CD3⁺/CD4⁺/CD8⁺-лимфоцитов в единице площади опухоли приведены на рис. 1. Статистически значимой связи между уровнем инфильтрации CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ и размером опухоли категории pT не наблюдалось. Большинство пациентов (около 80%) имели низкие и средние показатели инфильтрации опухоли CD8⁺ и CD3⁺ Т-лимфоцитами.

С целью исследования значимости иммунологических аспектов противоопухолевого ответа было изучены данные 638 пациентов с диагнозом инвазивный рак молочной железы, которым определяли уровень экспрессии регуляторных генов – PD, PDL-1 и FOXP3.

Экспрессия белка PDL-1, который связывается с цитотоксическими лимфоцитами и блокирует их активность, является предметом пристального внимания. В данном исследовании у 108 (8,7%) из 1240 пациентов была выявлена экспрессия PDL-1, при этом в 77 (71,2%) случаях наблюдалась коэкспрессия CD8 и в 50% случаев она была выраженной (более 50% от TILs).

Установлено статистически значимое (p=0,02) увеличение частоты PDL1+ опухолей с увеличением стадии заболевания. Среди исследуемых больных у 16,92% выявлена экспрессия гена PD, PDL-1 в стромальных лимфоцитах, у 9,09% (58 пациентов)

выявлена экспрессия гена PD, PDL-1 в эпителиальных клетках опухоли. Анализ показал, что экспрессия гена PD, PDL-1 в эпителиальных клетках опухоли в 5% случаев от общего числа исследованных сопровождалась экспрессией гена PD, PDL-1 в лимфоцитах опухолевой стромы.

Экспрессия регуляторного гена PD-L1 при различных фенотипах РМЖ оценена у 333 пациентов. При люминальном А подтипе экспрессия PD-L1 выявлена лишь у 3 из 202 пациентов (1,5%), у остальных 199 пациентов (98,5%) тест оказался отрицательным.

При трижды негативном РМЖ (ТНРМЖ) экспрессия PD-L1 наблюдалась у 28 (29,5%) из 95 пациентов, у 67 (70,5%) пациентов тест был отрицательным. У пациентов с HER2-позитивным РМЖ экспрессия PD-L1 наблюдалась у 8 (18,2%) из 44 пациентов. У 36 (81,8%) пациентов PD-L1 тест был отрицательным. Таким образом, на всю исследуемую группу экспрессия гена PD- PD-L1 выявлена у 39 (11,7%) из 333 пациентов, реже всего (1,5%) – при люминальном А подтипе, чаще всего (29,5%) – при трижды негативном РМЖ.

Установлено, что на уровень внутриопухолевых лимфоцитов во всех фракциях Т-клеточного ответа (CD3⁺, CD4⁺ [регуляторные лимфоциты] и CD8⁺ [цитотоксические]) статистически значимое влияние ($p < 0,05$) оказывает наличие экспрессии PDL1.

У 1066 пациентов был проведен анализ 10-летней выживаемости. На сегодняшний день известно, что биологические составляющие злокачественного опухолевого процесса, которое характеризует скорость ее роста, способность к инвазии и распространению зависит от многих факторов, связанных как с ее особенностями, так и с эффективностью или неэффективностью защитных механизмов, среди которых важное место занимают иммунные механизмы.

Нами было показано, что содержание CD4⁺ Т-лимфоцитов в опухоли, является прогностическим фактором. При этом при значении указанного процентного содержания ниже 20% можно оценивать как благоприятный прогноз. Но также, стоит заметить, что другие типы оценок CD4⁺ не оказывали существенного влияния на прогноз заболевания.

У 296 человек определяли уровень CD4⁺ равный или менее 20% (группа 1–2). 10-летняя общая выживаемость больных в указанных группах составила 93%, при раке молочной железы (стадии T1, T2, No) является статистически благоприятной группой. У 98 пациентов процент CD4⁺ превысило величину более чем 50%. 10-летняя общая выживаемость больных была ниже 82%. Высокий уровень (группа 3) лимфоцитарной инфильтрации CD3⁺ связан с более выраженными показателями безрецидивной выживаемости ($p = 0,06$). Лимфоцитарная инфильтрация,

представленная CD8⁺ увеличивает безрецидивную и общую выживаемость, в особенности при высоком уровне ($>10\%$).

Анализ как безрецидивной ($n=122$), так и общей выживаемости ($n=145$) показал, что безрецидивная выживаемость оказалась статистически значимо выше ($p=0,0027$) в группе опухолей без экспрессии PD-L1 и составила 71% против 40%, расхождение кривых выживания по Каплану Майеру ($p=0,02$). Общая выживаемость была выше в группе опухолей без экспрессии PDL1 и составила 75% против 50% ($p=0,04$).

Инфильтрация FOXP3 регуляторных Т-клеток ассоциируется с прогнозом и выживаемостью при различных опухолях. Прогностическое значение FOXP-3 инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TILs) при раке молочной железы все же остается противоречивым. FOXP3 TILs оценивались с помощью иммуногистохимических методов на тканевых матрицах.

Были проанализированы результаты 620 пациентов с инвазивным раком молочной железы (РМЖ). С помощью иммуногистохимического исследования для каждой пациентки определяли экспрессию гена FOXP3

Уровень экспрессии показателя FOXP3 не изменялся при увеличении стадии заболевания, и оставался стабильным во всех стадиях от категории pT1 до pT4.

У 296 (47%) из 620 пациентов выявлена экспрессия FOXP3 в стромальных лимфоцитах, у 171 (27%) пациента – в клетках опухоли. Только у 56 (9%) пациентов обнаружена коэкспрессия гена FOXP3 как в опухоли, так и в окружающих ее стромальных лимфоцитах. Удельный вес CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ нарастал по мере повышения уровня FOXP3.

Наибольший интерес вызывает изучение соотношения цитотоксических лимфоцитов CD8 с экспрессией регуляторного гена FOXP3. В нашем исследовании CD8⁺ лимфоциты выявлены у 201 пациента из 296 FOXP3 позитивных случаев, то есть в 67% случаев. Полученное соотношение указывает на неблагоприятный прогноз. Экспрессия регуляторных генов PD, PDL-1 и FOXP3 была обнаружена у 66 пациентов из 569 исследованных (11%). Выяснилось, что наличие экспрессии FOXP3 при ER⁺ РМЖ на внутриопухолевых лимфоцитах достоверно связано с тенденцией к более низкой общей выживаемости ($p=0,06$).

Также известно из анализа литературных данных, что FOXP3 является маркером неблагоприятного прогноза исхода заболевания, особенно в группе ER⁺ карцином, но является фактором благоприятного прогноза в группе HER2⁺/ER⁻.

При коэкспрессии CD8⁺ и FoxP3 у пациентов с ER⁺/Her2⁺ РМЖ наблюдаются более низкие показатели 10-летней общей

выживаемости (80% против 92% в сравнении с группой без коэкспрессии [$p=0,048$]).

При мультивариантном анализе показателей выживаемости высокий уровень FOXP3 TILs достоверно ассоциировался с низкой выживаемостью при ER⁺ РМЖ с отсутствием CD8⁺ Т-клеточного инфильтрата (HR=1.3). Однако, при ER-негативных опухолях FOXP3 TILs отмечалась тенденция к улучшению выживаемости в HER2⁺/ER⁻ подгруппе, особенно с высоким уровнем (>20%) CD8⁺ Т-клеточного инфильтрата.

FOXP3-регуляторные TILs являютсяотячающим прогностическим индикатором при HER2⁺ ER⁺ раке молочной железы, но благоприятным прогностическим фактором при HER2⁺/ER⁻ подтипе РМЖ. Таким образом прогностическая ценность FOXP3 TILs различается в зависимости от экспрессии и статуса ER и HER2 и инфильтрации CD8⁺ Т-клетками [4].

Включение в качестве прогностического биомаркера лимфоцитарной инфильтрации опухоли – представляется важным шагом в понимании биологии различных подтипов РМЖ. Получены высокие результаты в исследовании пациентов с ТНРМЖ и оценкой соотношения CD8/FOXP3 на исходном уровне и в резидуальной опухоли. Показатель пятилетней безрецидивной выживаемости (БРВ) составил 72% у пациентов с высоким соотношением CD8/FOXP3 по сравнению с 40% в группе пациентов с низким соотношением CD8/FOXP3 ($p=0,009$) [7]. В нашем исследовании при высоком соотношении (более 2) показатель безрецидивной выживаемости превышал 80%, при низком соотношении CD8/FOXP3 (0,68) показатель 10-летней безрецидивной выживаемости снижался до 47% ($p=0,02$).

Заключение

Выраженная (более 10%) лимфоцитарная инфильтрация CD8⁺ цитотоксическими лимфоцитами, а также CD3⁺ регуляторными клетками при низкой экспрессии PD-L1 и FOXP3 положительно коррелирует с общей и безрецидивной выживаемостью у пациентов с РМЖ. Примерно в 75% случаев у больных РМЖ обнаруживается невысокий уровень инфильтрации опухоли CD8⁺ и CD3⁺ TILs. Выявление высокого уровня экспрессии гена PD-L1 чаще наблюдалось (29%) при трижды-негативном РМЖ, в 1,5 раза реже (18%) – при HER2⁺ РМЖ и крайне редко (1,5–2,0%) – при люминальном А подтипе.

Информация об авторах

✉Целуйко Андрей Игоревич – врач-онколог клинико-диагностического отделения Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Петрова; ул. Ленинградская, д. 68, пос. Песочный, 197758, Санкт-Петербург, Россия;

Список литературы / References

1. Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Семиглазов В.В. Иммунология рака молочной железы. М.: СИМК; 2019. Semiglazov V.F., Krivorot'ko P.V., Semiglazov V.V. Immunologiya raka molochnoi zhelezy. Moscow: SIMK; 2019 (In Russ.).
2. Семиглазов В.Ф., Целуйко А.И., Донских Р.В., Смирнова В.О., Артемьева А.С., Криворотко П.В. Иммунология и иммунотерапия рака молочной железы. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(11):46–51. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-11-46-51 Semiglazov VF, Tseluyko AI, Donskikh RV, Smirnova VO, Artemyeva AS, Krivorotko PV. Immunology and Immunotherapy of Breast Cancer. Effective Pharmacotherapy. 2020;16(11):46–51 (In Russ.).
3. Семиглазов В.В., Криворотко П.В., Семиглазов В.Ф., Донских Р.В., Палтуев Р.М. Международные рекомендации по лечению раннего рака молочной железы. М.: МК; 2020. Semiglazov VV, Krivorot'ko PV, Semiglazov VF, Donskikh RV, Paltuev RM. Mezhdunarodnye rekomendatsii po lecheniyu rannego raka molochnoi zhelezy. Moscow: MK; 2020 (In Russ.).
4. Целуйко А.И., Семиглазов В.Ф., Кудайбергенова А.Г., Артемьева А.С., Смирнова В.О., Аполлонова В.С., Донских Р.В. Некоторые аспекты противоопухолевого иммунитета при раке молочной железы. Эффективная фармакотерапия. 2021;17(2):20–7. doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-2-6-14 Tseluiko AI, Semiglazov VF, Kudaybergenova AG, Artemyeva AS, Smirnova VO, Apollonova VS, Donskikh RV. Some Aspects of Antitumor Immunity in Breast Cancer. Effective Pharmacotherapy. 2021;17(2):20–7. doi: 10.33978/2307-3586-2021-17-2-6-14
5. Denkert C, Loibl S, Noske A, Roller M, Müller BM, Komor M, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010 Jan 1;28(1):105–13. doi: 10.1200/JCO.2009.23.7370
6. Denkert C, von Minckwitz G, Brase JC, Sinn BV, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers. J Clin Oncol. 2015 Mar 20;33(9):983–91. doi: 10.1200/JCO.2014.58.1967
7. Miyashita M, Sasano H, Tamaki K, Hirakawa H, Takahashi Y, Nakagawa S, et al. Prognostic significance of tumor-infiltrating CD8⁺ and FOXP3⁺ lymphocytes in residual tumors and alterations in these parameters after neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study. Breast cancer research: BCR [Internet]. 2015 Sep 4;17(1):124. doi: 10.1186/s13058-015-0632-x

Information about the authors

✉Andrei I. Tseluiko – Oncologist at the Clinical and Diagnostic Department of Petrov National Medical Cancer Research Centre; ul. Leningradskaya, 68, St Petersburg, 197758, Russia; tselalex@rambler.ru

tselalex@rambler.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8384-5786>

Семиглазов Владимир Федорович – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующий научным отделом опухолей репродуктивной системы Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Петрова; vsemiglazov@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>

SPIN 3874-9539

Кудайбергенова Асель Галимовна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник научной лаборатории морфологии опухолей Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Петрова; asel1972@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7797-088X>

Артемьева Анна Сергеевна – канд. мед. наук, руководитель научной лаборатории морфологии опухолей, заведующая патологоанатомическим отделением с прозектурой Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Петрова; oinochoya@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>

Палтеев Руслан Маликович – канд. мед. наук, научный сотрудник научного отдела опухолей молочной железы Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Петрова; paltuev@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0871-9453>

<https://orcid.org/0000-0001-8384-5786>

Vladimir F. Semiglazov – Doct. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Head of the Reproductive System Tumors Research Department of Petrov National Medical Cancer Research Centre;

vsemiglazov@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>

SPIN 3874-9539

Asel G. Kudaybergenova – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Tumour Morphology Research Laboratory of Petrov National Medical Cancer Research Centre;

asel1972@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7797-088X>

Anna S. Artemyeva – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Pathology with a Dissecting Room of Petrov National Medical Cancer Research Centre;

oinochoya@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>

Ruslan M. Paltuev – Cand. Sci. (Med.), Researcher of Scientific Department of Breast Tumors of Petrov National Medical Cancer Research Centre;

paltuev@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0871-9453>

Статья поступила в редакцию 6.03.2024; одобрена после рецензирования 17.06.2024; принята к публикации 16.09.2024.
Submitted 6.03.2024; Revised 17.06.2024; Accepted 16.09.2024.