



© Ш.Р. Абдуллаева¹, Т.Ю. Семиглазова^{1,2}, А.С. Артемьева¹, В.А. Загоруйко¹,
 Т.И. Кудряшова¹, О.И. Понасенко¹, Б.С. Каспаров^{1,4}, Л.В. Филатова¹, В.В. Семиглазов^{1,3},
 П.В. Криворотко^{1,2}, В.Ф. Семиглазов^{1,2}

Предиктивная роль TILs при платиносодержащей неoadъювантной химиотерапии у больных трижды-негативным раком молочной железы

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Sheyda R. Abdullaeva¹, Tatiana Yu. Semiglazova^{1,2}, Anna S. Artemyeva¹, Valentina A. Zagoruiko¹,
 Tatiana I. Kudriashova¹, Olga I. Ponasenko¹, Boris S. Kasparov^{1,4}, Larisa V. Filatova¹,
 Vladislav V. Semiglazov^{1,3}, Petr V. Krivorotko^{1,2}, Vladimir F. Semiglazov^{1,2}

Predictive Role of TILs In Platinum-Based Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative Breast Cancer

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of MoH of Russia, St. Petersburg, the Russian Federation

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St Petersburg, the Russian Federation

³First Pavlov State Medical University of St. Petersburg of MoH of Russia, St. Petersburg, the Russian Federation

⁴St. Petersburg State Pediatric Medical University of MoH of Russia, Saint Petersburg, the Russian Federation

Введение. Согласно ранее проведенным исследованиям добавление карбоплатина к неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) у пациентов с ранним трижды-негативным раком молочной железы (ТНРМЖ) увеличивает частоту полного патоморфологического ответа (pCR). Однако не определена группа пациентов, которые действительно получают пользу от добавления препаратов платины. Опухоль инфильтрирующие лимфоциты (TILs) хорошо известный прогностический и предиктивный биомаркер при ТНРМЖ.

Цель. Оценить эффективность платиносодержащей и бесплатиновой НАХТ в зависимости от уровня TILs.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование были включены сведения о 140 пациентах с ТНРМЖ (ER < 10 %), получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с 2017 по 2023 гг. Больные были разделены на 2 группы: в группе контроля (n = 70) пациентам проводилась стандартная НАХТ, а в группе сравнения (n = 70) — с включением препаратов платины. Уровень TILs оценивался в биопсийном материале и был разделен на две группы: высокий (> 40 %) и низкий (≤ 40 %). Первичной конечной точкой исследования являлась частота pCR, вторичная конечная точка — бессобытийная выживаемости (БСВ).

Результаты. Частота pCR была значимо выше в группе НАХТ с препаратами платины 64,3 %, чем в группе без платины 35,7 % (ОИШ 3,24, 95 % ДИ 1,62–6,47; p = 0,001). При высоком уровне TILs не было значимых различий в показателях pCR между группами НАХТ с включением пре-

Introduction. Previous studies have indicated that the addition of carboplatin to neoadjuvant chemotherapy (NACT) in patients with early triple-negative breast cancer (TNBC) is associated with an increased rate of pathological complete response (pCR). However, the subgroup of patients who truly benefit from the addition of platinum agents has yet to be identified. Tumor infiltrating lymphocytes (TILs) are reliable prognostic and predictive biomarker in TNBC.

Aim. To evaluate the efficacy of platinum-containing and platinum-free NACT depending on the level of TILs.

Materials and Methods. The retrospective study included data on 140 patients with TNBC (ER < 10 %) treated at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology between 2017 and 2023. The patients were divided into two groups: the control group (n = 70) received standard NACT, while the comparison group (n = 70) was treated with NACT including platinum agents. The level of TILs was evaluated in biopsy material and was classified into two groups: high (> 40 %) and low (≤ 40 %). The primary endpoint of the study was the pathological complete response (pCR) rate, while the secondary endpoint was event-free survival (EFS).

Results. The pCR rate was significantly higher in the NACT group with platinum agents (64.3 %), compared to the group without platinum (35.7 %) (OR 3.24, 95 % CI 1.62–6.47; p = 0.001). There was no statistically significant difference in the pCR rates between the carboplatin-based and standard

паратов платины и без — 68,4 % и 53,3 % соответственно (ОШ 1,90; 95 % ДИ 0,47–7,70; $p = 0,369$). В группе с низким уровнем TILs, частота pCR была выше в группе НАХТ на основе платины 62,7 %, по сравнению с 32,7 % в стандартной группе НАХТ (ОШ 3,46; 95 % ДИ 1,56–7,70; $p = 0,002$). Не было получено значимых различий в БСВ в зависимости от режима НАХТ ($p = 0,161$). Высокий уровень TILs был ассоциирован с более высокими показателями 3-летней БСВ — 95 % против 65 % в группе низкого уровня TILs (ОР 9,095, 95 % ДИ 1,232–0,859; $p = 0,030$). В результате многофакторного анализа были выделены предикторы, значимо влияющие на БСВ: высокий уровень TILs (0,024), достижение pCR (0,038) и стадия заболевания (0,025).

Выводы. Низкий уровень TILs является неблагоприятным прогностическим фактором у пациентов с ранним ТНРМЖ. Добавление препаратов платины можно рассмотреть в первую очередь у пациентов с ТНРМЖ при низком уровне TILs. Эти данные могут помочь индивидуализировать лечение пациентов с ТНРМЖ.

Ключевые слова: трижды-негативный рак молочной железы; инфильтрирующие опухоль лимфоциты; TILs; неoadъювантная терапия; pCR

Для цитирования: Абдуллаева Ш.Р., Семиглазова Т.Ю., Артемьева А.С., Загоруйко В.А., Кудряшова Т.И., Понасенко О.И., Каспаров Б.С., Филатова Л.В., Семиглазов В.В., Криворотко П.В., Семиглазов В.Ф. Предиктивная роль TILs при платиносодержащей неoadъювантной химиотерапии у больных трижды-негативным раком молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(3): 533-540.-DOI 10.37469/0507-3758-2024-70-3-533-540

✉ Контакты: Абдуллаева Шейда Раджабалиевна, sheyda95@yandex.ru

Введение

В терапии раннего ТНРМЖ нет эффективных предиктивных биомаркеров для определения группы пациентов, которым необходима интенсификация терапии. В отличие от распространенных стадий ТНРМЖ, при ранних стадиях уровень экспрессии PD-L1 не показал предиктивной значимости [1]. Опухоль инфильтрирующие лимфоциты (TILs) являются одним из важных компонентов микроокружения опухоли, связаны с улучшением показателей выживаемости и увеличением частоты ответа на НАХТ [2–7].

Основой неoadъювантной терапии ТНРМЖ остается химиотерапия. Хорошо известно, что добавление препаратов платины к НАХТ позволило увеличить частоту pCR [8–10]. Рутинное включение препаратов платины в НАХТ остается предметом дискуссии из-за неопределенных данных по БСВ и общей выживаемости, а также увеличения частоты нежелательных явлений [11]. Цель нашего исследования — оценить ответ на НАХТ с включением препаратов платины и без в зависимости от уровня TILs. Была выделена подгруппа пациентов на основе уровня TILs с наибольшим выигрышем от добавления платины.

Материалы и методы

Исследование выполнено в научном отделе инновационных методов терапевтической онко-

НАХТ groups with high TILs, with 68.4 % and 53.3 %, respectively (OR 1.90; 95 % CI 0.47–7.70; $p = 0.369$). In the low TILs group, the pCR was more frequent in the platinum-based NACT group (62.7 %) compared to the standard NACT group (32.7 %) (OR 3.46; 95 % CI 1.56–7.70; $p = 0.002$). There were no significant differences in EFS depending on the NACT regimen ($p = 0.161$). A high TILs was associated with a higher 3-year EFS rate of 95 % compared to 65 % in the low TIL level group (OR 9.095, 95 % CI 1.232–0.859; $p = 0.030$). Multivariate analysis revealed predictors significantly associated with EFS: high TILs (0.024), pCR (0.038) and stage (0.025).

Conclusion. Low level of TILs is a poor prognostic factor in patients with early TNBC. The incorporation of platinum agents is a viable option primarily for TNBC patients with low TILs levels. These data can help in personalizing the treatment of patients with TNBC.

Keywords: triple negative breast cancer; tumor infiltrating lymphocytes; TILs; neoadjuvant therapy; pCR

For Citation: Sheyda R. Abdullaeva, Tatiana Yu. Semiglazova, Anna S. Artemyeva, Valentina A. Zagoruiko, Tatiana I. Kudriashova, Olga I. Ponasenko, Boris S. Kasparov, Larisa V. Filatova, Vladislav V. Semiglazov, Petr V. Krivorotko, Vladimir F. Semiglazov. Predictive role of TILs in platinum-based neoadjuvant chemotherapy for triple-negative breast cancer. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(3): 533-540. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-533-540

логии и реабилитации на базах отделения опухолей молочной железы и патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. В исследование ретроспективно были включены сведения о 140 пациентах с ТНРМЖ I–III стадии и с низкой экспрессией рецепторов эстрогена $< 10\%$, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с 2017 по 2023 г. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 24 от 27 октября 2022 г.). Добровольное информированное согласие было получено в письменном виде от всех пациентов.

Согласно дизайну исследования, были выделены две группы пациентов. В группу контроля вошли 70 пациентов, которым проводилась бесплатиновая НАХТ (4 цикла полихимиотерапии доксорубицин 60 мг/м^2 + циклофосфамид 600 мг/м^2 1 раз в 3 недели и 12 циклов монохимиотерапии паклитакселом 80 мг/м^2 в еженедельном режиме). В экспериментальную группу было включено 70 пациентов, которым проводилась неoadъювантная платиносодержащая химиотерапия (4 цикла полихимиотерапии доксорубицин 60 мг/м^2 + циклофосфамид 600 мг/м^2 и 12 циклов полихимиотерапии паклитакселом 80 мг/м^2 + карбоплатин AUC2 еженедельно).

Всем пациентам в двух группах ($n = 140$) после НАХТ было проведено хирургическое лечение. В послеоперационном материале оценивалась часто-

та pCR. Определение pCR и степень регресса опухоли после НАХТ проводилось по системе ypTNM. По показаниям проводилась адъювантная лучевая терапия и химиотерапия. Уровень TILs оценивался до проведения НАХТ в биопсийном материале опухоли согласно рекомендациям международной рабочей группы по иммуноонкологическим биомаркерам [12]. Экспрессия TILs была классифицирована на две группы: низкий (TILs ≤ 40 %) и высокий (TILs > 40 %) [13–16].

Конечные точки исследования. Первичной конечной точкой исследования являлась частота pCR (ypT0/is, ypN0) у всех поддающихся анализу пациентов и у пациентов с высоким и низким уровнем TILs. В качестве вторичной конечной точки оценивалась бессобытийная выживаемость (БСВ) и определялась как время от начала НАХТ до любого из следующих событий: прогрессирование заболевания, рецидив или смерть от любой причины.

Статистический анализ. Сравнение между группами проводили с использованием критериев χ^2 , точного критерия Фишера и Манна – Уитни. Для анализа выживаемости использовался метод Каплана – Майера. Отношение рисков (ОР) на-

ступления событий в обеих группах сравнивалось путем применения регрессии Кокса. Был проведен унивариабельный (однофакторный) анализ и мультивариабельный (многофакторный) с вычислением отношения рисков и 95 % доверительных интервалов. Статистическая значимость была установлена как $p < 0,05$. Анализ проводился в программе «SPSS – statistics 20.0».

Результаты

Пациенты с ТНРМЖ в обеих группах были сбалансированы по возрасту, стадии основного процесса, статусу мутации в гене BRCA, степени злокачественности, индексу пролиферативной активности и уровню TILs (см. табл. 1).

Влияние уровня TILs на частоту pCR. Частота pCR была статистически значимо выше в группе НАХТ с препаратами платины 64,3 %, чем в группе без платины 35,7 % (ОШ 3,24, 95 % ДИ 1,62–6,47; $p = 0,00124$) (рис. 1).

Средний уровень TILs значимо не различался в двух группах лечения 28,1 ± 21,4 % в группе НАХТ без платины и 30,4 ± 24,6 % в группе с препаратами платины ($p = 0,323$).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ранним ТНРМЖ
Table 1. Clinical characteristics of patients with early TNBC

Характеристика	Группа НАХТ без платины (n = 70)	Группа НАХТ с платиной (n = 70)	p
Возраст, медиана (года)	47	47	0.110***
Возраст, n (%)			
< 50	46 (66)	39 (56)	0.226*
> 50	24 (34)	31 (44)	
Стадия, n (%)			
I	2 (3)	2 (3)	0.802**
II	45 (64)	40 (57)	
III	23 (33)	28 (40)	
Статус лимфоузлов, n (%)			
cN0	25 (36)	24 (34)	0.860*
cN+	45 (64)	46 (66)	
Grade, n (%)			
2	10 (14)	7 (10)	0.606**
3	60 (86)	63 (90)	
Ki67, n (%)			
<60	15 (21)	19 (27)	0.431*
>60	55 (79)	51 (73)	
Статус BRCA1/2, n (%)			
Без мутации	55 (79)	56 (80)	0.835*
С мутацией	15 (21)	14 (20)	
Уровень TILs, n (%)			
Низкий (≤ 40 %)	55 (79)	51 (73)	0.431*
Высокий (> 40 %)	15 (21)	19 (27)	

Примечания: * — критерий Хи-квадрат; ** — точный критерий Фишера; *** — критерий Манна – Уитни.

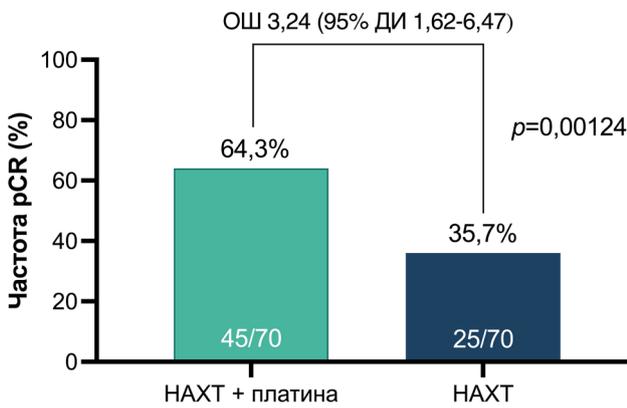


Рис. 1. Частота pCR в группах платиносодержащей и бесплатиновой НАХТ

Fig. 1. pCR rate in the platinum-based and standard NACT groups

При анализе всех пациентов наблюдалась тенденция к увеличению частоты pCR при высоком уровне TILs 58,8 %, по сравнению с низким уровнем TILs 47,2 % (ОШ 1,60; 95 % ДИ 0,73–3,49; $p = 0,237$). У пациентов с наличием BRCA мутации частота pCR была выше в группе НАХТ с препаратами платины 73,3 %, чем в группе без платины 42,9 % (ОШ 3,67, 95 % ДИ 0,85–14,57; $p = 0,096$).

В группе с высоким уровнем TILs не было продемонстрировано значимых различий в частоте pCR между группами на основе платины и стандартной НАХТ 68,4 % и 53,3 % соответственно (ОШ 1,90; 95 % ДИ 0,47–7,70; $p = 0,369$). При анализе группы с низкой инфильтрацией TILs частота pCR статистически значимо была выше в группе НАХТ на основе платины 62,7 %, по сравнению со стандартной группой НАХТ 32,7 % (ОШ 3,46; 95 % ДИ 1,56–7,70; $p = 0,002$) (рис. 2).

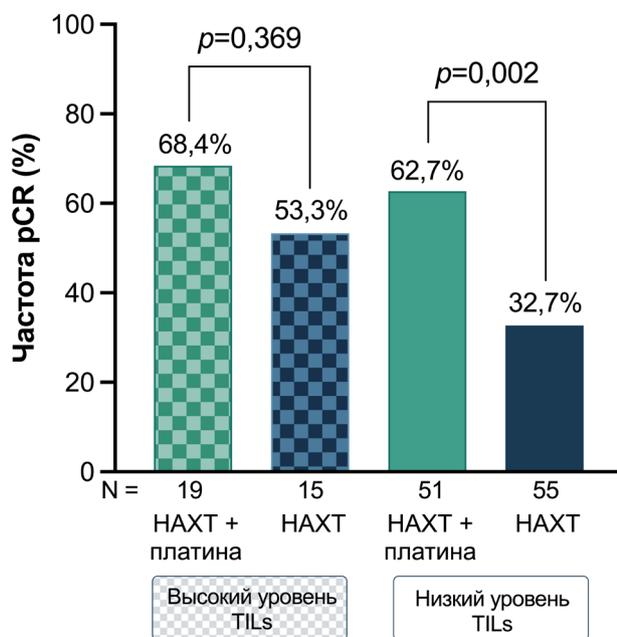


Рис. 2. Частота pCR в зависимости от уровня TILs и схемы НАХТ

Fig. 2. pCR rate depending on the level of TILs and the NACT regimen

Анализ бессобытийной выживаемости. Медиана наблюдения составила 28 мес. (диапазон 5–77 мес.). Анализ полученных результатов показал, что 3-летняя БСВ в группе платиносодержащей НАХТ достоверно не отличалась от группы стандартной НАХТ — 78,0 % против 66,3 % соответственно (ОР 1,757 95 % ДИ 0,798–3,867; $p = 0,161$) (рис. 3).

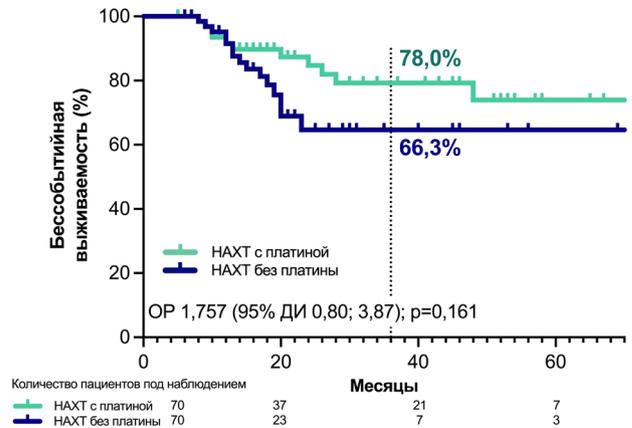


Рис. 3. БСВ в группе НАХТ с препаратами платины и без

Fig. 3. EFS in the NACT group with and without platinum agents

Достижение pCR было ассоциировано с улучшением показателей 3-летней БСВ, по сравнению с резидуальной опухолью — 84,7 % против 56,9 % соответственно (ОР 3,547, 95 % ДИ 1,483–8,486; $p = 0,004$). В группе пациентов с низким уровнем TILs показатель 3-летней БСВ составил лишь 65 %, при этом в группе высокого уровня TILs этот показатель достиг 95 % (ОР 9,095, 95 % ДИ 1,232–0,859; $p = 0,030$). У пациентов с высоким уровнем TILs показатели 3-летней БСВ в группе НАХТ с препаратами платины и без составили 100 % и 87,5 % соответственно (ОР 1,374, 95 % ДИ 0,656–5,321; $p = 0,58$). При низком уровне TILs показатели 3-летней БСВ в группе платиносодержащей НАХТ составили 71,9 %, при этом в стандартной — 61,1 % (ОР 1,577, 95 % ДИ 0,705–3,532; $p = 0,268$) (рис. 4).

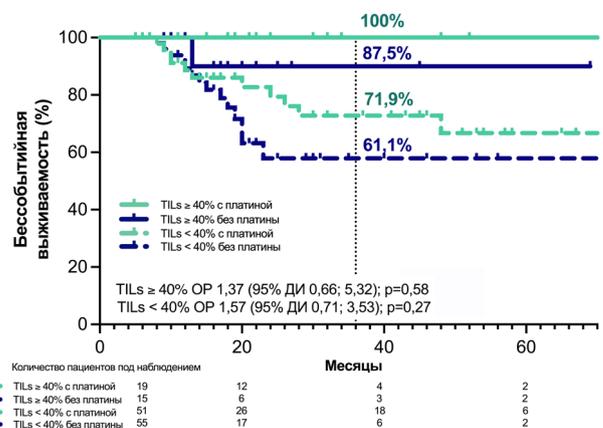


Рис. 4. 3-летняя БСВ в зависимости от уровня TILs и схемы НАХТ

Fig. 4. 3-year EFS depending on the level of TILs and the NACT regimen

Таблица 2. Униварибельный и мультиварибельный анализ БСВ
Table 2. Univariable and multivariable analysis of EFS

Характеристика	Униварибельный анализ		Мультиварибельный анализ	
	ОР (95 % ДИ)	<i>p</i> value	ОР (95 % ДИ)	<i>p</i> value
Уровень TILs ≥ 40 vs < 40	9,10 (1,23 – 17,15)	0,030	10,28 (1,36 – 16,91)	0,024
НАХТ с платиной vs без	1,76 (0,80 – 3,87)	0,161	1,77 (0,49 – 2,81)	0,715
gBRCA wt vs mut	1,58 (0,69 – 3,65)	0,281	2,09 (8,84 – 5,22)	0,114
Ki67 < 60 % vs ≥ 60 %	1,25 (0,50 – 3,12)	0,628	1,75 (0,67 – 4,60)	0,254
Grade 2 vs 3	1,21 (0,36 – 4,04)	0,756	1,04 (0,28 – 3,90)	0,951
pCR да vs нет	3,55 (1,48 – 8,49)	0,004	3,08 (1,07 – 8,90)	0,038
Стадия I-II vs III	3,37 (1,52 – 7,47)	0,003	3,19 (1,16 – 8,76)	0,025
ЛУ 0 vs 1-3	2,52 (0,95 – 6,70)	0,058	1,13 (0,35 – 3,62)	0,840

Однофакторный и многофакторный анализ показателей бессобытийной выживаемости у пациентов с ранним ТНРМЖ. При анализе данных методом однофакторной логистической регрессии обнаружено, что на показатели БСВ значимо влияли: высокий уровень TILs против низкого уровня (ОР 9,095, 95 % ДИ 1,232–0,859; $p = 0,030$); достижение pCR против остаточной опухоли (ОР 3,547, 95 % ДИ 1,483–8,486; $p = 0,004$); III стадия заболевания против I и II (ОР 3,365 95 % ДИ 1,517–7,466; $p = 0,003$). В результате многофакторного анализа по регрессионной модели Кокса выявлено, что независимыми предикторами БСВ остаются: высокий уровень TILs, достижение pCR и стадия заболевания (табл. 2).

Обсуждение

Изучение «внутренних» подтипов ТНРМЖ и особенностей микроокружения является важным шагом к персонализации лечения [17]. Активное внедрение иммунотерапии в ландшафт лечения ТНРМЖ требует поиска эффективных биомаркеров для прогнозирования ответа на терапию [18]. На сегодняшний день нет маркеров ответа на иммунотерапию и химиотерапию при раннем ТНРМЖ.

Данное исследование было проведено с целью выделения группы пациентов, которые получают наибольшую пользу от добавления препаратов платины. По результатам проведенного нами исследования, не было получено значимых различий в частоте pCR между группами лечения при высоком уровне TILs ($p = 0,369$), в то время как при низком уровне TILs добавление препаратов платины к НАХТ значимо увеличило частоту pCR ($p = 0,002$). Такие данные были получены ранее при метастатическом ТНРМЖ, где при низком уровне TILs наблюдалась вы-

сокая частота ответа на препараты платины, по сравнению с таксанами [19]. Полученные результаты демонстрируют способность препаратов платины усиливать иммунный ответ за счет привлечения эффекторных клеток и подавлять иммуносупрессивное микроокружение [20]. Другие данные были получены в исследовании GeparSixto, где частота pCR в группе с карбоплатином была выше при высокой инфльтрации опухоли лимфоцитами (74 % — в группе платины, 43 % — в группе без платины; $p = 0,0005$) и не отличалась при низкой (46 % против 34 %; $p = 0,08$) [21]. Данные различия могут быть связаны с разным порогом между высоким и низким уровнем TILs в нашем исследовании (40 %) и в анализе GeparSixto (60 %).

По результатам нашего исследования, было отмечено снижение показателей 3-летней БСВ в группе низкого уровня TILs вне зависимости от группы лечения (95 % против 65 %; $p = 0,030$). Тем самым группа пациентов с низким уровнем TILs, вероятно, нуждается в интенсификации режима НАХТ. Показатели 3-летней БСВ численно выше при добавлении карбоплатина к НАХТ в группе низкого уровня TILs (63,4 % против 51,1 %), однако без значимых различий в виду малого количества пациентов ($p = 0,268$). Показатели БСВ в группе высокого уровня TILs остаются высокими вне зависимости от схемы НАХТ (100 % и 87,5 %).

Независимыми предикторами, влияющими на прогноз при ТНРМЖ, по результатам нашего исследования, оказались: низкий уровень TILs, резидуальная опухоль после проведения НАХТ и стадия заболевания. Эти данные согласуются с международными исследованиями и подтверждают значимость не только характеристики опухоли, но и микроокружения [22–24].

Наше исследование имеет ряд ограничений. В виду ретроспективного характера нашей ра-

боты, полученные результаты требуют проведения проспективного исследования и подтверждения данных. Малое количество пациентов в исследовании и в подгруппах затрудняют интерпретацию результатов, что требует подтверждения на более крупной выборке. Период наблюдения в нашем исследовании составляет 28 мес., при этом рецидивы ТНРМЖ чаще всего выявляются в первые 3–5 лет, что требует более длительного наблюдения за пациентами и публикации отдалённых результатов нашего исследования.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что низкий уровень ТИЛс, наличие резидуальной опухоли после НАХТ и стадия заболевания негативно влияют на БСВ. Пациенты с высоким уровнем ТИЛс в меньшей степени получают пользу от добавления препаратов платины. Группа пациентов с низким уровнем ТИЛс, вероятно, требует интенсификации лечения с целью улучшения показателей БСВ. Дальнейшее подтверждение этих результатов в проспективных исследованиях может помочь в оптимизации стратегий лечения пациентов с ТНРМЖ и индивидуализировать его.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, протокол № 24 от 27.10.2022. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures performed in studies involving human participants were conducted in accordance with the ethical standards set forth in the Declaration of Helsinki Protocol (2013). The study was approved by the ethics committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Protocol № 24, dated 27.10.2022. All patients provided written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Абдуллаева Ш.Р., Семиглазова Т.Ю., Артемьева А.С. — концепция и дизайн исследования;

Абдуллаева Ш.Р., Семиглазова Т.Ю., Артемьева А.С. — сбор и обработка материала;

Абдуллаева Ш.Р. — статистическая обработка данных;

Абдуллаева Ш.Р., Семиглазова Т.Ю., Артемьева А.С. — написание текста;

Семиглазова Т.Ю., Артемьева А.С., Загоруйко В.А., Кудряшова Т.И., Понасенко О.И., Каспаров Б.С., Филатова Л.В., Семиглазов В.В., Криворотко П.В., Семиглазов В.Ф. — редактирование.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship with the international ICMJE criteria.

Abdullaeva Sh.R., Semiglazova T.Yu., Artemyeva A.S. — developed the research design;

Abdullaeva Sh.R., Semiglazova T.Yu., Artemyeva A.S. — processed the material;

Abdullaeva Sh.R. — conducted statistical analysis;

Abdullaeva Sh.R., Semiglazova T.Yu., Artemyeva A.S. — wrote the article;

Semiglazova T.Yu., Artemyeva A.S., Zagoruiko V.A., Kudriashova T.I., Ponasenko O.I., Kasparov B.S., Filatova L.V., Semiglazov V.V., Krivorotko P.V., Semiglazov V.F. — carried out scientific editing.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Schmid P, Cortes J, Puztai L, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382(9): 810-821.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910549>.
- Gao Z.H., Li C.X., Liu M., Jiang J.Y. Predictive and prognostic role of tumour-infiltrating lymphocytes in breast cancer patients with different molecular subtypes: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2020; 20(1).-DOI: <https://doi.org/10.1186/S12885-020-07654-Y>.
- Issa-Nummer Y., Darb-Esfahani S., Loibl S., et al. Prospective validation of immunological infiltrate for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer—a substudy of the neoadjuvant GeparQuinto trial. *PLoS One*. 2013; 8(12).-DOI: <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0079775>.
- García-Martínez E., Gil G.L., Benito A.C., et al. Tumor-infiltrating immune cell profiles and their change after neoadjuvant chemotherapy predict response and prognosis of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2014; 16(6).-DOI: <https://doi.org/10.1186/S13058-014-0488-5>.
- Mao Y., Qu Q., Zhang Y., et al. The value of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) for predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9(12).-DOI: <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0115103>.
- Semiglazov V.F. Dependence of clinical course in breast cancer on tumour pathology. *Radiobiol Radiother (Berl)*. 1974; 15(3): 361-364.
- Палтуев Р.М., Кудайбергенова А.Г., Семиглазов В.Ф., et al. Прогностические возможности CD4+ при раке молочной железы T1–2N0M0. Опухоли женской репродуктивной системы. 2023; 19(2): 89-93.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-2-89-93>. [Paltuev R.M., Kudaybergenova A.G., Semiglazov V.F., et al. Prognostic value of CD4+ in patients with T1–2N0M0 breast cancer. *Tumors of*

- Female Reproductive System*. 2023; 19(2): 89-93.-DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-2-89-93>. (In Rus)].
8. Von Minckwitz G., Schneeweiss A., Loibl S., et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15(7): 747-756.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70160-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70160-3).
 9. Sikov W.M., Berry D.A., Perou C.M., et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33(1): 13.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.0572>.
 10. Loibl S., O'Shaughnessy J., Untch M., et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19(4): 497-509.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30111-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30111-6).
 11. Poggio F., Bruzzone M., Ceppi M., et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2018; 29(7): 1497-1508.-DOI: <https://doi.org/10.1093/ANNONC/MDY127>.
 12. Salgado R., Denkert C., Demaria S., et al. International TILs Working Group 2014. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol*. 2015; 26(2): 259-71.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu450>.
 13. Bianchini G., Huang C.S., Egle D., et al. LBA13 Tumour infiltrating lymphocytes (TILs), PD-L1 expression and their dynamics in the NeoTRIPaPDL1 trial. *Ann Oncol*. 2020; 31: S1145-S1146.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2241>.
 14. Schmid P., Salgado R., Park Y.H., et al. Pembrolizumab plus chemotherapy as neoadjuvant treatment of high-risk, early-stage triple-negative breast cancer: results from the phase 1b open-label, multicohort KEYNOTE-173 study. *Ann Oncol*. 2020; 31(5): 569-581.-DOI: <https://doi.org/10.1016/J.ANNONC.2020.01.072>.
 15. Herrero-Vicent C., Guerrero A., Gavilá J., et al. Predictive and prognostic impact of tumour-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ecancermedicalscience*. 2017; 11.-DOI: <https://doi.org/10.3332/ECANCER.2017.759>.
 16. Abdullaeva S., Semiglazova T.Y., Artemyeva A., et al. 264P Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) for prediction of response to platinum-based neoadjuvant chemotherapy (NACT) in triple-negative breast cancer (TNBC): Final analysis. *Ann Oncol*. 2023; 34: S288-S289.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.461>.
 17. Бузенкова А.В., Таширева Л.А., Завьялова М.В., et al. Особенности клеточного состава опухолевой ниши инвазивной протоковой карциномы неспецифического типа молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2022; 21(5): 59-68.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-5-59-68>. [Buzenkova A.V., Tashireva L.A., Zavyalova M.V., et al. The features of tumor niche cell composition in invasive breast ductal carcinoma of no special type. *Siberian Journal of Oncology*. 2022; 21(5): 59-68.-DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-5-59-68>. (In Rus)].
 18. Семиглазов В.Ф., Целуйко А.И., Балдуева И.А., et al. Иммунология и иммунотерапия в комплексном лечении злокачественных опухолей. Медицинский совет. 2021; (4): 248-257.-DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-248-257>. [Semiglazov V.F., Tseluiko A.I., Baldueva I.A., et al. Immunology and immunotherapy in the complex treatment of malignant tumors. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council*. 2021; (4): 248-257.-DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4-248-257>. (In Rus)].
 19. Tovey H., Sipsos O., Parker J.S., et al. Integrated multimodal analyses of DNA damage response and immune markers as predictors of response in metastatic triple-negative breast cancer in the TNT trial (NCT00532727). *Clin Cancer Res*. 2023; 29(18): 3691-3705.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-0370>.
 20. Lesterhuis W.J., Punt C.J.A., Hato S.V., et al. Platinum-based drugs disrupt STAT6-mediated suppression of immune responses against cancer in humans and mice. *J Clin Invest*. 2011; 121(8): 3100.-DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI43656>.
 21. Denkert C., Von Minckwitz G., Brase J.C., 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; 33(9): 983-991.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.1967>.
 22. Hsu J.Y., Chang C.J., Cheng J.S. Survival, treatment regimens and medical costs of women newly diagnosed with metastatic triple-negative breast cancer. *Sci Rep*. 2022; 12(1).-DOI: <https://doi.org/10.1038/S41598-021-04316-2>.
 23. Cortazar P., Zhang L., Untch M., et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014; 384(9938): 164-172.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8).
 24. 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 Clin Oncol*. 2019; 37(7): 559-569.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01010>.

Поступила в редакцию / Received / 01.04.2024
 Прошла рецензирование / Reviewed / 24.04.2024
 Принята к печати / Accepted for publication / 13.06.2024

Сведения об авторах / Author Information / ORCID

Шейда Раджабалиевна Абдуллаева / Sheyda R. Abdullaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6601-2528> / SPIN-код: 8852-4848.

Татьяна Юрьевна Семиглазова / Tatiana Yu. Semiglazova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4305-6691> / SPIN-код: 9773-3759.

Анна Сергеевна Артемьева / Anna S. Artemyeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2948-397X> / SPIN-код: 5760-5463.

Валентина Андреевна Загоруйко / Valentina A. Zagoruiko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7508-8383>.

Татьяна Ивановна Кудряшова / Tatiana I. Kudriashova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0398-790X> / SPIN-код: 3538-9987.

Ольга Игоревна Понасенко / Olga I. Ponasenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-1517-8228>.

Борис Сергеевич Каспаров / Boris S. Kasparov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0341-3823> / SPIN-код: 1789-1260.

Лариса Валентиновна Филатова / Larisa V. Filatova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0728-4582> / SPIN-код: 2564-9233.

Владислав Владимирович Семиглазов / Vladislav V. Semiglazov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-5221> / SPIN-код: 6786-9577.

Петр Владимирович Криворотко / Petr V. Krivorotko / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4898-9159> / SPIN-код: 2448-7506.

Владимир Федорович Семиглазов / Vladimir F. Semiglazov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619> / SPIN-код: 3874-9539.

