

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРЕДИКТИВНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПУХОЛЬ-ИНФИЛЬТРИРУЮЩИХ ЛИМФОЦИТОВ ПРИ ТРОЙНОМ НЕГАТИВНОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ф. Г. Улмасов, Б. С. Эсанкулова, У. Л. Мухаммадиев

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Ключевые слова: тройной негативный рак молочной железы, опухоль-инфильтрирующие лимфоциты, TILs, прогноз, предиктивные биомаркеры, неoadъювантная химиотерапия, полный патоморфологический ответ, безрецидивная выживаемость, общая выживаемость, иммунотерапия.

Tayanch soʻzlar: uch negativli koʻkrak bezi saratoni, oʻsma-infiltratsiyalovchi limfotsitlar, TILs, prognoz, prediktiv biomarkerlar, neoadʻyuvant kimyoterapiya, toʻliq patomorfologik javob, kasalliksiz yashovchanlik, umumiy yashovchanlik, immunoterapiya.

Key words: triple-negative breast cancer, tumor-infiltrating lymphocytes, TILs, prognosis, predictive biomarkers, neoadjuvant chemotherapy, pathological complete response, disease-free survival, overall survival, immunotherapy.

Тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) представляет собой наиболее агрессивный молекулярный подтип рака молочной железы, лечение которого преимущественно основано на химиотерапии в связи с отсутствием валидированных таргетных мишеней. Ответ на неoadъювантную химиотерапию (НАХТ) при ТНРМЖ гетерогенен, а частота достижения полного патоморфологического ответа (pCR) варьирует от 30 до 60%, что определяет актуальность поиска дооперационных биомаркеров прогноза и предсказания ответа на лечение. В настоящем обзоре обобщены современные данные о биологическом значении опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs), методологии их стандартизированной морфологической оценки, разработанной Международной рабочей группой по иммуноонкологическим биомаркерам, а также накопленные сведения об их прогностической и предиктивной ценности при ТНРМЖ. Рассмотрены данные крупных рандомизированных исследований (GeparSixto, GeparNuevo, KEYNOTE-522, KEYNOTE-119), результаты систематических обзоров и метаанализов, а также вопросы динамики TILs на фоне лечения и определения оптимальных пороговых значений. Обозначены нерешённые методологические и клинические вопросы, включая отсутствие единых пороговых значений и ограниченность данных на региональных когортах больных, что определяет направления дальнейших исследований.

UCH NEGATIVLI KOʻKRAK BEZI SARATONIDA OʻSMA-INFILTRATSIYALOVCHI LIMFOTSITLARNING PROGNOSTIK VA PREDIKTIV AHAMIYATI

F. G. Ulmasov, B. S. Esankulova, U. L. Muxammadiyev

Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand, Oʻzbekiston

Uch negativli koʻkrak bezi saratoni (TNBC) koʻkrak bezi saratonining eng agressiv molekulyar subtiplaridan biri boʻlib, tasdiqlangan nishonli terapevtik nishonlarning mavjud emasligi sababli davolash asosan kimyoterapiyaga asoslangan. Uch negativli koʻkrak bezi saratonida neoadʻyuvant kimyoterapiyaga (NAKT) javob darajasi geterogen boʻlib, toʻliq patomorfologik javobga (pCR) erishish chastotasi 30–60% oraligʻida kuzatiladi. Bu holat davolashga javobni oldindan bashorat qilish va prognozini baholash imkonini beruvchi operatsiyagacha boʻlgan biomarkerlarni izlashning dolzarbligini belgilaydi. Mazkur adabiyotlar sharhida oʻsma-infiltratsiyalovchi limfotsitlarning (TILs) biologik ahamiyati, immuno-onkologik biomarkerlar boʻyicha Xalqaro ishchi guruh tomonidan ishlab chiqilgan ularni standartlashtirilgan morfologik baholash metodologiyasi, shuningdek, uch negativli koʻkrak bezi saratonida TILs ning prognostik va prediktiv qiymati boʻyicha toʻplangan zamonaviy maʼlumotlar umumlashtirilgan. GeparSixto, GeparNuevo, KEYNOTE-522 va KEYNOTE-119 kabi yirik randomizatsiyalangan tadqiqotlar natijalari, shuningdek, tizimli sharhlar va meta-tahlillar maʼlumotlari tahlil qilingan. Bundan tashqari, davolash jarayonida TILs dinamikasi hamda ularning optimal chegaraviy koʻrsatkichlarini aniqlash masalalari koʻrib chiqilgan. Yagona chegaraviy qiymatlarning mavjud emasligi, TILs ni baholash metodologiyasidagi ayrim farqlar hamda bemorlarning mintaqaviy kohortalarida oʻtkazilgan tadqiqotlarning cheklanganligi asosiy hal etilmagan metodologik va klinik masalalar sifatida koʻrsatilgan. Mazkur muammolar uch negativli koʻkrak bezi saratonida TILs ning prognostik va prediktiv ahamiyatini yanada chuqur oʻrganishning istiqbolli yoʻnalishlarini belgilaydi.

PROGNOSTIC AND PREDICTIVE SIGNIFICANCE OF TUMOR-INFILTRATING LYMPHOCYTES IN TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER

F. G. Ulmasov, B. S. Esankulova, U. L. Mukhammadiev

Samarkand state medical university, Samarkand, Uzbekistan

Triple-negative breast cancer (TNBC) is one of the most aggressive molecular subtypes of breast cancer, for which systemic chemotherapy remains a cornerstone of treatment due to the lack of established targeted therapeutic options. Response to neoadjuvant chemotherapy (NACT) in TNBC is heterogeneous, with pathological complete response (pCR) rates ranging from 30% to 60%, underscoring the need for preoperative biomarkers of prognosis and treatment response. This review summarizes current evidence on the biological significance of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs), the standardized morphological assessment methodology developed by the International Immunology Oncology Biomarker Working Group, and accumulated data on their prognostic and predictive value in TNBC. Data from major randomized trials (GeparSixto, GeparNuevo, KEYNOTE-522, KEYNOTE-119), systematic reviews and

meta-analyses are discussed, along with TIL dynamics during treatment and the challenge of defining optimal cut-off values. Unresolved methodological and clinical questions are outlined, including the lack of unified thresholds and limited data from regional patient cohorts, defining directions for further research.

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости женщин и остаётся одной из ведущих причин смертности от злокачественных новообразований во всём мире. Среди молекулярных подтипов РМЖ особое место занимает тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) — гетерогенная группа опухолей, определяемая отсутствием экспрессии рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PR) и гиперэкспрессии/амплификации HER2. На долю ТНРМЖ приходится 10–20% всех случаев РМЖ, при этом данный подтип характеризуется наиболее агрессивным клиническим течением: высокой частотой висцерального и церебрального метастазирования, коротким интервалом до прогрессирования (пик рецидивов приходится на первые 1–3 года после завершения лечения) и худшими показателями 5-летней выживаемости по сравнению с люминальными подтипами.

Отсутствие валидированных молекулярных мишеней ограничивает возможности таргетной терапии, вследствие чего химиотерапия остаётся основным, а на протяжении долгого времени — единственным методом системного лечения ТНРМЖ. Ответ на неоадьювантную химиотерапию (НАХТ) при этом крайне гетерогенен: частота достижения полного патоморфологического ответа (pathological complete response, pCR) варьирует, по разным данным, от 30 до 60%, при этом именно pCR является наиболее значимым суррогатным маркером долгосрочного прогноза при данном подтипе опухоли. Пациентки, не достигшие pCR, характеризуются существенно более высоким риском рецидива, что определяет актуальность поиска дооперационных биомаркеров ответа на лечение.

Одним из наиболее интенсивно изучаемых в последнее десятилетие направлений является оценка иммунного микроокружения опухоли, в частности — плотности опухолинфильтрирующих лимфоцитов (tumor-infiltrating lymphocytes, TILs). Целью настоящего обзора является обобщение современных представлений о биологическом значении TILs, методологии их стандартизированной оценки, а также накопленных данных об их прогностической и предиктивной ценности при ТНРМЖ.

Биологическое обоснование роли TILs в опухолевом микроокружении

TILs представляют собой популяцию моноклеарных иммунных клеток (преимущественно Т-лимфоцитов, а также В-лимфоцитов и клеток плазмы), инфильтрирующих строму и/или паренхиму опухоли и отражающих активность противоопухолевого иммунного ответа организма. Считается, что высокая плотность TILs свидетельствует об иммуногенности опухоли и её большей уязвимости для цитотоксических эффектов Т-клеток, а также — потенциально — для эффектов химиотерапии, реализуемых в том числе через иммуногенную клеточную гибель.

В составе TILs выделяют несколько субпопуляций, имеющих различное функциональное и прогностическое значение. Наиболее изученными являются CD8⁺ цитотоксические Т-лимфоциты, рассматриваемые как основные эффекторы противоопухолевого иммунитета, CD4⁺ Т-хелперы, а также FOXP3⁺ регуляторные Т-клетки (Treg), обладающие иммуносупрессивными свойствами. В ряде исследований показана положительная корреляция повышенных уровней TILs с плотностью всех Т-клеточных субпопуляций, особенно цитотоксических CD8⁺ лимфоцитов. Кроме того, изучается роль В-лимфоцитов и плазматических клеток в составе опухолевого инфильтрата: показано, что высокая плотность CD20⁺ В-клеток ассоциирована с благоприятным прогнозом в отношении безрецидивной и общей выживаемости при ТНРМЖ.

Молекулярно-биологической основой более высокой иммуногенности ТНРМЖ по сравнению с люминальными подтипами считается, в частности, более высокая мутационная нагрузка опухоли и связанное с ней увеличение количества неоантигенов, распознаваемых иммунной системой. Это объясняет тот факт, что именно при ТНРМЖ и HER2-позитивном РМЖ иммунный биомаркерный потенциал TILs изучен наиболее полно и последовательно, тогда как при гормон-рецептор-позитивном/HER2-негативном РМЖ («иммунологически холодные» опухоли) их клиническое значение остаётся менее определённым.

Стандартизация морфологической оценки TILs

Существенным препятствием для внедрения TILs в клиническую практику долгое вре-

мя являлась методологическая неоднородность их оценки в разных исследованиях: различия в определении зоны подсчёта (стромы/паренхимы опухоли), единицах измерения, пороговых значениях и способах учёта гетерогенности распределения лимфоцитов.

Решением этой проблемы стала работа Международной рабочей группы по оценке иммуноонкологических биомаркеров (International Immuno-Oncology Biomarker Working Group), которая в 2014 г. опубликовала первые стандартизированные рекомендации по морфологической оценке стромальных TILs на препаратах, окрашенных гематоксилин-эозином. Согласно этим рекомендациям, TILs должны оцениваться отдельно в стромальном и внутриопухолевом компартментах, поскольку плотность инфильтрации в этих зонах может существенно различаться, а оценка лимфоцитов относительно площади всей опухолевой ткани без разделения компартментов искажённо отражает истинную иммунную инфильтрацию из-за влияния неиммунологического параметра — плотности и характера роста опухолевых клеток. За знаменатель для расчёта процента стромальных TILs принимается площадь стромальной ткани, а не абсолютное количество стромальных клеток.

В последующие годы (2017, 2020) рабочая группа расширила и уточнила рекомендации, распространив методологию на другие солидные опухоли, а также разработала отдельный протокол оценки TILs в остаточной опухолевой ткани после неoadъювантной терапии и в очагах карциномы *in situ*. Стандартизированная методика предполагает оценку двумя независимыми морфологами с расчётом коэффициента межэкспертного согласия (например, каппа Коэна), что подтверждено данными о высокой воспроизводимости метода: при использовании установленного порогового значения 30% показатель попарного согласия между обученными патоморфологами достигает 0,93 как на материале керн-биопсий, так и полных срезов, что выгодно отличается от воспроизводимости других широко используемых морфологических признаков в практике диагностики РМЖ. Внедрение единого протокола создало методологическую основу для сопоставимости результатов различных исследовательских групп и легло в основу дальнейшей клинической валидации TILs как биомаркера.

Отдельное направление развития методологии связано с компьютеризированной (алгоритмической) оценкой TILs с использованием методов цифровой патоморфологии и искусственного интеллекта, что рассматривается как перспективный путь снижения субъективности визуальной оценки и повышения воспроизводимости результатов в рутинной клинической практике.

Прогностическое значение TILs при ТНРМЖ

Накопленный массив данных, включая результаты ретроспективного анализа материалов крупных рандомизированных исследований (GeparSixto, GeparNuevo, BIG 02-98, ECOG 2197/1199, FinHER), демонстрирует устойчивую ассоциацию высокого уровня стромальных TILs с улучшением показателей безрецидивной и общей выживаемости у больных ТНРМЖ.

Обобщающие данные систематических обзоров и метаанализов подтверждают эту закономерность на количественном уровне. По результатам метаанализа, обобщившего данные 37 исследований, высокий уровень TILs у больных ТНРМЖ ассоциирован с улучшением общей выживаемости (отношение рисков, ОР 0,58; 95% доверительный интервал, ДИ 0,48–0,71), а также безрецидивной выживаемости (ОР 0,66; 95% ДИ 0,57–0,76), при этом каждое увеличение уровня TILs на 10% ассоциировано с дополнительным улучшением исходов. Данная зависимость сохраняется и при анализе TILs как непрерывной переменной: в исследовании на когорте из 425 больных ТНРМЖ было показано, что каждое увеличение стромальных TILs на 10% ассоциировано со снижением риска рецидива или смерти на 5%, риска отдалённого метастазирования на 5% и риска смерти на 4%, причём стромальные TILs сохраняли статус независимого прогностического фактора при многофакторном анализе.

Прогностическая ценность TILs подтверждена и на ранних стадиях заболевания. В крупном популяционном исследовании на материале Национального ракового регистра Нидерландов, включавшем данные более 1000 больных стадией IA ТНРМЖ, не получавших химиотерапию, продемонстрировано самостоятельное прогностическое значение уровня TILs в отношении выживаемости даже у пациенток с минимальной распространённостью опухолевого процесса. По данным объединённого анализа 2148 больных ТНРМЖ в адъ-

ювантном режиме лечения, включение TILs в стадирование по системе AJCC 8-го издания приводит к значимому «повышению» или «понижению» прогностической стадии: например, больные II стадией ТНРМЖ с высоким уровнем TILs демонстрируют лучший прогноз, чем больные I стадией с низким уровнем TILs.

Особое клиническое значение имеет выделение группы так называемого «лимфоцит-преобладающего» рака молочной железы (lymphocyte-predominant breast cancer, LPBC), определяемого как опухоли с инфильтрацией TILs $\geq 50\%$ площади стромы или опухолевых гнезд. По данным крупного объединённого анализа, 5-летняя выживаемость без отдалённого рецидива при I стадии ТНРМЖ составляет 94% у больных с уровнем TILs $\geq 50\%$ против 78% у больных с уровнем TILs $< 30\%$, что позволяет рассматривать порог $\geq 50\%$ TILs как маркер исключительно благоприятного прогноза и потенциальный критерий отбора кандидатов для деэскалации терапии.

Предиктивное значение TILs в отношении ответа на неоадьювантную химиотерапию

Помимо прогностического значения, уровень TILs рассматривается как предиктивный биомаркер ответа на НАХТ. По данным метаанализа 37 исследований, у больных ТНРМЖ с высоким уровнем TILs частота достижения pCR выше, чем у больных с низким уровнем (отношение шансов, ОШ 2,14; 95% ДИ 1,43–3,19), при этом каждое увеличение доли TILs на 10% ассоциировано с повышением вероятности pCR (ОШ 1,09; 95% ДИ 1,02–1,16).

Значимый вклад в изучение предиктивной роли TILs внесли крупные неоадьювантные исследования German Breast Group. В исследовании GeparSixto оценка TILs проводилась в трёх категориях (низкий, промежуточный, высокий уровень), при этом в люминальном HER2-негативном подтипе частота pCR составила 6% при низком уровне TILs, 11% — при промежуточном и 28% — при высоком уровне TILs, что подтверждает дозозависимый характер связи между иммунной инфильтрацией опухоли и вероятностью полного морфологического ответа. Ретроспективный анализ материалов исследования также позволил охарактеризовать TILs как предиктор ответа на карбоплатин-содержащую неоадьювантную химиотерапию.

Отдельного внимания заслуживают данные исследований, изучавших TILs в контексте иммунотерапии. В исследовании GeparNuevo добавление ингибитора PD-L1 дурвалумаба к НАХТ привело к умеренному увеличению частоты pCR на абсолютные 9%, однако статистически значимого влияния иммунных биомаркеров (TILs, PD-L1) на pCR или показатели выживаемости без инвазивного заболевания продемонстрировано не было, что контрастирует с закономерностями, наблюдаемыми при метастатическом раке молочной железы. Это подчёркивает сложность экстраполяции предиктивной значимости иммунных биомаркеров с уровня прогноза на уровень предсказания эффективности конкретных иммунотерапевтических режимов.

Определение оптимальных пороговых значений TILs для предсказания pCR остаётся предметом дискуссии. В исследовании на когорте 166 больных ТНРМЖ, получавших НАХТ, ROC-анализ выявил, что оптимальными для предсказания pCR являются пороговые значения 20% для стромальных TILs и 10% для внутриопухолевых TILs, при этом традиционно используемый порог LPBC (50–60%) был признан статистически необоснованным ввиду низкой доли таких случаев в общей популяции больных ТНРМЖ. В другом исследовании при ROC-анализе оптимальным порогом для LPBC был определён уровень $> 40\%$, что иллюстрирует отсутствие универсального, валидированного во всех популяциях порогового значения и подчёркивает необходимость дальнейших исследований с учётом региональных особенностей когорт больных.

Динамика TILs на фоне неоадьювантной химиотерапии

Отдельным направлением исследований последних лет является изучение не только исходного (дооперационного) уровня TILs, но и его динамики на фоне лечения — сопоставление показателей в диагностической биопсии и операционном материале.

По данным систематического обзора и метаанализа, обобщившего результаты 34 исследований, после НАХТ в парных образцах во всех молекулярных подтипах РМЖ в целом отмечается снижение уровня TILs, однако при ТНРМЖ эффект лечения на TILs носит выражено разнонаправленный характер: существенные изменения уровня (как в сторону увеличения, так и уменьшения) наблюдаются у 79,3% больных, при этом увеличение уровня TILs

на фоне лечения ассоциировано с улучшением безрецидивной выживаемости (ОР 0,59; 95% ДИ 0,37–0,95). В более детализированном анализе показано, что при ТНРМЖ доля случаев с увеличением TILs составила 41,6%, со снижением — 37,1% (в отличие от HER2-позитивного подтипа, где преобладает снижение TILs — 46,2% против 14,4% с увеличением).

Прогностическое значение имеет также сам факт изменения уровня TILs независимо от его направленности: в исследовании на когорте 104 больных ТНРМЖ с остаточной инвазивной карциномой после НАХТ показано, что как снижение, так и повышение уровня TILs ассоциировано с лучшей безрецидивной выживаемостью по сравнению со стабильным уровнем, при этом изменение уровня TILs сохраняло статус независимого прогностического фактора при многофакторном анализе.

Клиническое значение имеет и уровень TILs непосредственно в остаточной опухолевой ткани у больных, не достигших pCR. Показано, что у больных ТНРМЖ с остаточным заболеванием после НАХТ низкий уровень TILs в резидуальной ткани ассоциирован со значительно худшими показателями безрецидивной (ОР 2,493; 95% ДИ 1,335–4,653) и общей выживаемости (ОР 2,499; 95% ДИ 1,285–4,858), причём наибольшая прогностическая значимость уровня TILs в остаточной ткани отмечена в подгруппе больных без снижения индекса Ki-67 на фоне лечения. Эти данные подчёркивают потенциальную клиническую значимость повторной (пост-НАХТ) оценки TILs для более точной стратификации риска у больных, не достигших полного морфологического ответа.

TILs в контексте современной иммунотерапии ТНРМЖ

Внедрение ингибиторов иммунных контрольных точек в схемы периоперационного лечения ТНРМЖ существенно повысило клиническую значимость изучения опухолевого иммунного микроокружения. Регистрационное исследование KEYNOTE-522 продемонстрировало, что добавление пембролизумаба к платиносодержащей неоадъювантной химиотерапии с последующим адъювантным применением пембролизумаба у больных высокого риска ранним ТНРМЖ статистически значимо улучшает как частоту pCR, так и выживаемость без событий (event-free survival). По данным финального анализа с медианой наблюдения около 7,8 лет, 7-летняя выживаемость без событий составила 78,3% в группе пембролизумаба против 69,8% в группе плацебо (ОР 0,68; 95% ДИ 0,54–0,86), а 7-летняя общая выживаемость — 85,1% против 77,2% соответственно (ОР 0,64; 95% ДИ 0,49–0,85).

Вместе с тем данные о самостоятельной предиктивной роли TILs в отношении эффективности иммунотерапии при раннем ТНРМЖ остаются противоречивыми, что было показано на примере исследования GeparNuevo. Более отчётливые ассоциации получены при метастатическом ТНРМЖ: в рамках исследования KEYNOTE-119 показано, что уровень TILs ассоциирован с улучшением частоты объективного ответа, выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости именно в группе пембролизумаба (но не в группе химиотерапии), однако эта ассоциация теряла независимое значение после поправки на профиль экспрессии генов, связанных с Т-клеточным воспалением. Это свидетельствует о том, что TILs, вероятно, отражают лишь часть более сложного и многокомпонентного иммунного контекста опухоли, определяющего чувствительность к иммунотерапии.

Нерешённые вопросы и перспективы дальнейших исследований

Несмотря на убедительность накопленных данных, ряд принципиальных вопросов остаётся открытым.

Отсутствие единого валидированного порогового значения TILs для стратификации риска: приводимые в литературе пороги существенно варьируют (10–20% для предсказания pCR, 20–30% для прогноза выживаемости, ≥ 40 –60% для выделения группы LPBC) в зависимости от изучаемой популяции, метода оценки и клинической конечной точки.

Недостаточная изученность динамики TILs на фоне неоадъювантной терапии: имеющиеся данные противоречивы в отношении прогностического значения направления изменения уровня TILs, а методология оценки TILs в остаточной ткани после лечения нуждается в дальнейшей стандартизации.

Ограниченная представленность региональных когорт, в том числе больных из стран СНГ и Центральной Азии, в международных исследованиях TILs при ТНРМЖ; отечественные публикации по данной теме единичны и не содержат комплексного анализа взаимосвя-

зи TILs с результатами лечения на местных когортах.

Не определено место TILs в клинических рекомендациях и реальной клинической практике большинства стран, несмотря на наличие стандартизированной международной методологии оценки.

Перспективным, но недостаточно валидированным направлением остаётся применение компьютеризированных алгоритмов оценки TILs, а также интеграция TILs с иными биомаркерами (PD-L1, профиль Т-клеточного воспаления, остаточная опухолевая масса) для построения комплексных прогностических моделей.

Указанные обстоятельства определяют научную и практическую целесообразность дальнейшего изучения TILs как доступного, воспроизводимого и не требующего значительных материальных затрат биомаркера, способного дополнить существующие подходы к стратификации риска и персонализации лечебной тактики у больных ТНРМЖ.

Заключение. Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты представляют собой один из наиболее изученных и клинически перспективных биомаркеров иммунного микроокружения опухоли при тройном негативном раке молочной железы. Накопленные данные систематических обзоров, метаанализов и крупных рандомизированных исследований убедительно демонстрируют независимое прогностическое значение высокого уровня TILs в отношении безрецидивной и общей выживаемости, а также предиктивную роль TILs в отношении вероятности достижения полного патоморфологического ответа на неoadъювантную химиотерапию. Стандартизация методологии оценки TILs, разработанная Международной рабочей группой по иммуноонкологическим биомаркерам, создала необходимую основу для клинической валидации показателя и его потенциального внедрения в рутинную диагностическую практику.

Вместе с тем сохраняется ряд методологических и клинических вопросов, требующих дальнейшего изучения: унификация пороговых значений, стандартизация оценки динамики TILs на фоне лечения, а также накопление данных на региональных, в том числе на постсоветских, когортах больных. Решение этих вопросов позволит более точно определить место оценки TILs в диагностическом алгоритме и клинических рекомендациях по ведению больных тройным негативным раком молочной железы.

Использованная литература:

1. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014 // *Ann. Oncol.* — 2015. — Vol. 26, № 2. — P. 259–271.
2. Update on tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy and in carcinoma in situ: A report of the International Immunooncology Biomarker Working Group on Breast Cancer // *Semin. Cancer Biol.* — 2018. — Vol. 52, Pt 2. — P. 16–25.
3. Gao G., Wang Z., Qu X., Zhang Z. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis // *BMC Cancer.* — 2020. — Vol. 20. — Art. 179.
4. Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple-Negative Breast Cancer: Prognostic Significance, Predictive Value, and Emerging Directions for Clinical Implementation // *Cancers.* — 2026. — Vol. 18, № 10. — Art. 1588.
5. 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.
6. Loibl S. et al. Neoadjuvant durvalumab improves survival in early triple-negative breast cancer independent of pathological complete response (GeparNuevo) // *Ann. Oncol.* — 2022.
7. Tumor infiltrating lymphocyte stratification of prognostic staging of early-stage triple negative breast cancer // *npj Breast Cancer.* — 2022. — Vol. 8. — Art. 1.
8. Evaluation of the prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers // *Histopathology.* — 2016.
9. Predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes to pathological complete response in neoadjuvant treated triple-negative breast cancers // *PMC.* — 2018.
10. Predictive and prognostic impact of tumour-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy // *ecancermedicalsecience.*
11. Expression patterns and prognostic implications of tumor-infiltrating lymphocytes dynamics in early breast cancer patients receiving neoadjuvant therapy: A systematic review and meta-analysis // *PMC.* — 2022.
12. Changes in Tumor-infiltrating Lymphocytes After Neoadjuvant Chemotherapy and Clinical Significance in Triple

- Negative Breast Cancer // *Anticancer Research*. — 2020. — Vol. 40, № 4. — P. 1883.
13. Ki67 Index Changes and Tumor-Infiltrating Lymphocyte Levels Impact the Prognosis of Triple-Negative Breast Cancer Patients With Residual Disease After Neoadjuvant Chemotherapy // *PMC*. — 2021.
14. An immune stratification reveals a subset of PD-1/LAG-3 double-positive triple-negative breast cancers // *PMC*. — 2016.
15. Prognostic value of tumor-infiltrating B lymphocytes and plasma cells in triple-negative breast cancer // *PMC*. — 2021.
16. Schmid P. et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer (KEYNOTE-522) // *N. Engl. J. Med.* — 2020. — Vol. 382, № 9. — P. 810–821.
17. Schmid P. et al. Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2024.
18. Event-free survival by residual cancer burden with pembrolizumab in early-stage TNBC: exploratory analysis from KEYNOTE-522 // *Ann. Oncol.* — 2024.
19. Association of potential biomarkers with clinical outcomes in metastatic triple-negative breast cancer treated with pembrolizumab or chemotherapy (KEYNOTE-119) // *Breast Cancer Res.* — 2023.
20. Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты как прогностический биомаркер у больных Ia стадией тройного негативного рака молочной железы // *RosOncoWeb*. — 2024.
21. TILs (опухоль-инфильтрирующие лимфоциты) — важный предиктивный и прогностический фактор для HER2-позитивного и трижды негативного РМЖ // НИИ онкологии, по материалам SABCS 2016.
22. Клиническая иммунология рака молочной железы // Фарматека.