

АБДУЛЛАЕВА

Шейда Раджабали кызы

**ПРЕДИКТИВНАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ TILS
В НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ПЛАТИНОСОДЕРЖАЩЕЙ ХИМИОТЕРАПИИ
ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)

3.3.2. Патологическая анатомия (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор **Семиглазова Татьяна Юрьевна**
кандидат медицинских наук, доцент **Артемьева Анна Сергеевна**

Официальные оппоненты:

Орлова Рашида Вахидовна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», заведующий кафедрой онкологии Медицинского факультета (Санкт-Петербург)

Андреева Юлия Юрьевна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры патологической анатомии (Москва)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томск)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2025 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.033.01 при ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу: 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу: 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, на сайте: <https://www.niioncologii.ru>.

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 года.

Ученый секретарь диссертационного совета 21.1.033.01,
доктор медицинских наук

Филатова Лариса Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующее место в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди женщин во всем мире. Данная патология составляет 31% от числа новых случаев злокачественных образований в Российской Федерации, с пиком заболеваемости в возрасте 40-45 лет (21,97%) (Каприн А.Д., 2022).

Рак молочной железы представляет собой гетерогенное заболевание, характеризующееся разнообразием молекулярно-биологических подтипов, среди которых суррогатный трижды негативный подтип отличается высокой пролиферативной активностью, агрессивным течением, ранним метастазированием в висцеральные органы и головной мозг (Zagami P., 2022).

В клинических рекомендациях Минздрава России лечение раннего трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) основано на комбинированном подходе, который включает лекарственное противоопухолевое лечение в сочетании с хирургическим вмешательством (Жукова Л.Г., 2021). Интенсификация неоадьювантной химиотерапии за счет добавления препаратов платины и исследуемой иммунотерапии повышает частоту полного патоморфологического ответа (pCR) и улучшает отдаленные клинические исходы, однако сопряжена со значительным увеличением риска нежелательных явлений и отсрочек в проведении терапии (Pathak N., 2022; Schmid P., 2024).

Несмотря на достижения лекарственной терапии при ТНРМЖ, нет эффективных предиктивных биомаркеров для определения группы пациентов, которым необходима интенсификация терапии. Роль опухоли инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) при раннем ТНРМЖ активно изучается с 1974 года (Semiglazov V.F., 1974) и продолжает оставаться актуальной по сегодняшний день (Loi S., 2022). Высокий уровень TILs в микроокружении опухоли ассоциирован с увеличением частоты pCR на противоопухолевую лекарственную терапию и улучшением отдаленных результатов (Denkert C., 2018). Однако отсутствуют

убедительные данные о связи TILs с ответом на платиносодержащую неоадьювантную терапию. Несмотря на разработку международной рабочей группой по иммуноонкологическим биомаркерам стандартизированной методологии оценки TILs, данный показатель по-прежнему не влияет на стратегии лечения (Salgado R., 2015).

Все вышеизложенное определило актуальность настоящего исследования, целью которого является определение прогностической и предиктивной роли TILs у больных трижды негативным раком молочной железы при проведении неоадьювантной платиносодержащей химиотерапии.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на большое количество исследований эффективности НАХТ в зависимости от показателя TILs, на сегодняшний день определение уровня TILs не включено в клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком молочной железы (Жукова Л.Г., 2021). На 18-й Международной конференции по терапии раннего рака молочной железы St Gallen этот вопрос активно обсуждался, но по-прежнему консенсус по оценке уровня TILs для выбора тактики лечения больных ранним ТНРМЖ так и не был достигнут (Balic M., 2023). При этом включение данного биомаркера в систему стадирования TNM раннего ТНРМЖ находится в стадии обсуждения (Loi S., 2022).

По данным международных исследований получены противоречивые данные об эффективности платиносодержащей НАХТ в зависимости от уровня TILs. В одних исследованиях была продемонстрирована эффективность препаратов платины при высоком уровне TILs (Denkert C., 2015; Filho O.M., 2021). При этом в других исследованиях эффективность платиносодержащей НАХТ была значимо выше при низкой инфильтрации TIL (Dieci M.V., 2023; Tovey H., 2023). Также отсутствует общепринятая оптимальная граница высокого и низкого уровня TILs. По данным проведенных исследований пороговое значение высокого уровня TILs варьирует от $>30\%$ и до $\geq 60\%$ (Denkert C., 2010, 2018; Loi S., 2019, 2023), что свидетельствует о затруднениях в определении

оптимального значения высоко уровня TILs у больных ТНРМЖ, подвергающихся противоопухолевому лечению.

Цель исследования

Определение прогностический и предиктивной роли TILs у больных ранним трижды негативным раком молочной железы при проведении неoadъювантной платиносодержащей химиотерапии.

Задачи исследования

1. Определить оптимальный прогностический порог между высоким и низким уровнем TILs.
2. Оценить уровень TILs у больных ранним трижды негативным раком молочной железы.
3. Сравнить эффективность бесплатиновой и платиносодержащей неoadъювантной химиотерапии у больных ранним трижды негативным раком молочной железы с учетом уровня TILs.
4. Оценить независимые клиничко-морфологические предикторы бессобытийной выживаемости при неoadъювантной химиотерапии у больных ранним трижды негативном раке молочной железы.

Научная новизна исследования

1. Определен оптимальный порог между высоким и низким уровнем TILs как 40%, ассоциированный с достоверным улучшением бессобытийной выживаемости.
2. Проанализированы непосредственные и отдаленные результаты НАХТ с учетом уровня TILs у больных ранним ТНРМЖ. При низком уровне TILs (<40%) добавление препаратов платины улучшает эффективность НАХТ с увеличением частоты pCR. При высоком уровне TILs ($\geq 40\%$) назначение препаратов платины не сопряжено с увеличением показателей pCR и бессобытийной выживаемости.
3. Независимыми благоприятными прогностическими факторами бессобытийной выживаемости при многофакторном анализе являются: высокий уровень TILs, достижение pCR и I-II стадия заболевания.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные имеют как фундаментальное, так и прикладное значение в области изучения ТНРМЖ. С фундаментальной точки зрения, результаты исследования расширяют наши представления о факторах, влияющих на прогноз и эффективность лечения у больных ранним ТНРМЖ. В частности, выявлена значимая ассоциация между уровнем TILs в биопсийном материале до начала НАХТ и клиническими исходами заболевания. С прикладной точки зрения, полученные результаты создают основу для дальнейшего изучения роли TILs у больных ТНРМЖ, а также для разработки новых подходов к персонализированной терапии. Оценка уровня TILs до начала лечения позволяет потенциально стратифицировать пациентов на группы риска, что может иметь важное значение для оптимизации тактики лечения:

- пациенты с низким уровнем TILs могут быть отнесены к группе высокого риска, требующей интенсификации НАХТ с добавлением препаратов платины;
- пациенты с высоким уровнем TILs могут рассматриваться как группа низкого риска, для которой возможна деэскалация терапии.

Таким образом, определение уровня TILs у больных ранним ТНРМЖ открывает новые перспективы для персонализации лечения и потенциального улучшения клинических исходов. Эти данные создают основу для дальнейших исследований, направленных на уточнение прогностической и предиктивной роли TILs, а также на разработку оптимальных стратегий лечения ТНРМЖ с учетом индивидуальных особенностей опухолевого микроокружения.

Методология и методы исследования

Методологической основой квалификационного исследования является использование методов научного познания. Диссертационная работа выполнена в дизайне когортного нерандомизированного одноцентрового исследования.

В исследование включены данные о 140 больных трижды негативным раком молочной железы I-III стадии, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в период с 2017 по 2023 годы.

В исследовании использовались архивные данные из историй болезни и амбулаторных карт пациентов из медицинской информационной системы. Оценка уровня TILs проводилась в биопсийном материале, взятом до начала лечения. Образцы тканей были зафиксированы в формалине, окрашены гематоксилином и эозином в соответствии со стандартной процедурой. В микропрепаратах проводилась оценка TILs согласно рекомендациям международной рабочей группы по иммуноонкологическим биомаркерам (Salgado R., 2015). Проводился анализ послеоперационного материала и уровень ответа на НАХТ согласно классификациям ypTNM, Miller–Payne и Residual Cancer Burden (RCB). В исследовании оценивалась частота pCR и бессобытийная выживаемость.

Статистический анализ проводился в программе IBM SPSS 20.0, графики и диаграммы создавались в программе GraphPad (Prism 10), база данных формировалась и велась в программе в Microsoft Excel.

Положения, выносимые на защиту

1. Пороговый уровень TILs, равный 40%, демонстрирует статистически значимое улучшение показателя бессобытийной выживаемости.
2. При высоком уровне TILs ($\geq 40\%$) эффективность платиносодержащей НАХТ не уступает бесплатиновой. При низком уровне TILs ($< 40\%$) добавление препаратов платины увеличивает частоту pCR и не влияет на бессобытийную выживаемость.
3. Независимыми благоприятными прогностическими факторами бессобытийной выживаемости при многофакторном анализе являются следующие: высокий уровень TILs, достижение pCR и I-II стадия заболевания.

Степень достоверности и апробация результатов

Дизайн диссертационной работы представляет собой ретроспективное когортное исследование. Статистическая значимость результатов данной работы обеспечивается репрезентативностью исследуемой когорты пациентов с включением 140 больных. В ходе диссертационного исследования применялись современные методы лабораторной и инструментальной диагностики

обследования больных. Оценка TILs проводилась в соответствии с рекомендациями Международной рабочей группы по иммуноонкологическим биомаркерам. Подсчет полученных данных проводился с применением методов статистического анализа.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научно-практических отечественных и международных конференциях и форумах: международный онкологический конгресс «ASCO Annual Meeting» (Чикаго, США, 2-6 июня 2023 г.); конкурс научных работ молодых ученых России «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (Санкт-Петербург, 3-8 июля 2023 г.); IX Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 3-8 июля 2023 г.); международный онкологический конгресс «ESMO Congress» (Мадрид, Испания, 20-24 октября 2023 г.); научно-практическая конференция для регионов Северо-Запада «Как повысить эффективность лекарственной терапии ЗНО? Обсудим на примере рака молочной железы» (Санкт-Петербург, 25-26 марта 2024 г.); X Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи» (Санкт-Петербург, 3-7 июля 2024 г.); международный онкологический конгресс «SanAntonio Breast Cancer Symposium» (Сан-Антонио, США, 10-13 декабря 2024 г.).

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 9 печатных работ, включая 4 статьи, опубликованные в журналах Перечня рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России, в котором должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и на соискание ученой степени доктора наук.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты проведенной работы изложены в научных работах и включены в научную деятельность научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации (акт о внедрении от 10.03.2025), а также в научную и практическую деятельность клинических подразделений ФГБУ «НМИЦ

онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России: хирургическое отделение опухолей молочной железы (акт о внедрении от 10.03.2025), патологоанатомического отделения (акт о внедрении от 10.03.2025).

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии на всех этапах исследования: получение и анализ данных, апробация результатов на международных и всероссийских научных конференциях, статистическая обработка и интерпретация полученных данных, подготовка основных публикаций по теме диссертационной работы. Подбор гистопрепаратов операционного материала, а также гистопатологическая оценка и иммуногистохимическое исследование были выполнены под руководством врача-патоморфолога. Автор самостоятельно выполнил анализ реферативных и аналитических баз данных отечественной и зарубежной литературы, посвященной теме исследования. Кроме того, автор активно участвовал в лечении пациентов на этапе проведения неoadъювантной химиотерапии.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Основные результаты работы, научные положения и выводы, описанные в диссертационной работе, соответствуют п. 10 паспорта специальности 3.1.6. Онкология (медицинские науки) и п. 2 паспорта специальности 3.3.2. Патологическая анатомия (медицинские науки).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 100 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, характеристики материала и методов исследования, результатов, заключения и практических рекомендаций. Работа содержит 18 таблиц и 32 рисунок. Библиографический указатель включает 99 источников, из них – 15 отечественных и 84 зарубежных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научно-квалификационное исследование проведено в научном отделе инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации на базе клинико-диагностического отделения, отделения опухолей молочной железы и патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Исследование получило одобрение на заседании локального этического комитета (выписка № 25/310 из протокола заседания № 24 Комитета по этике при ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России от 27.10.2022). Все пациенты дали письменное добровольное информированное согласие на проведение необходимых лечебно-диагностических процедур. Схематическое описание дизайна исследования представлено на рисунке 1.

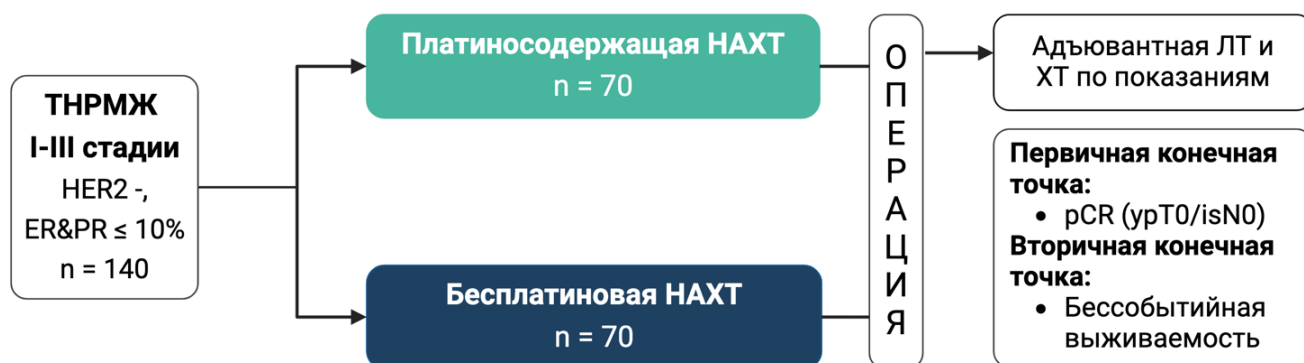


Рисунок 1 – Схема исследования

В ретроспективное исследование были включены данные 140 пациентов с ТНРМЖ I-III стадии и низкой экспрессией рецепторов эстрогена (<10%), которые проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России с 2017 по 2023 год. Согласно дизайну исследования, представленному на рисунке 1, пациенты были разделены на две группы.

В группе контроля пациенты получали бесплатиновую НАХТ, в группе сравнения больным проводилась НАХТ с включением препаратов платины. Пациенты с ТНРМЖ в двух группах были сбалансированы по основным подгруппам: возрасту, стадии основного процесса, мутационному статусу в гене

BRCA, степени злокачественности, индексу пролиферативной активности и уровню TILs (таблица 1).

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов с ранним ТНРМЖ

Характеристика	Группа НАХТ без платины (n=70)	Группа НАХТ с платиной (n=70)	p
Возраст, медиана (года)	47 (29-75)	47 (26-70)	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)	
Стадия T, n (%)			
T1	6 (9)	5 (7)	0,481**
T2	46 (65)	54 (77)	
T3	9 (13)	6 (9)	
T4	9 (13)	5 (7)	
Стадия N, n (%)			
N0	23 (33)	25 (36)	0,602**
N1	23 (33)	28 (40)	
N2	18 (25)	12 (17)	
N3	6 (9)	5 (7)	
Гистология, n (%)			
Неспецифицированная карцинома	69 (99)	67 (96)	0,506**
Метапластическая карцинома	1 (1)	2 (3)	
Апокринный рак	0 (0)	1 (1)	
Grade, n (%)			
2	10 (14)	7 (10)	0,606**
3	60 (86)	63 (90)	

Продолжение таблицы 1

Характеристика	Группа НАХТ без платины (n=70)	Группа НАХТ с платиной (n=70)	p
Ki67, n (%)			
Медиана (диапазон)	80 (10-95)	80 (10-95)	0,849***
<80	32 (46)	31 (44)	0,866*
≥80	38 (54)	39 (56)	
Экспрессия рецепторов эстрогенов, n (%)			
0	63 (90)	62 (89)	0,785*
1-10	7 (10)	8 (11)	
Статус BRCA1/2, n (%)			
Без мутации	55 (79)	56 (80)	0,835*
С мутацией	15 (21)	14 (20)	
Уровень TILs, n (%)			
Низкий (<10%)	12 (17)	17 (24)	0,304**
Промежуточный (10–40%)	43 (62)	34 (49)	
Высокий (>40%)	15 (21)	19 (27)	
Примечания – * – критерий Хи-квадрат; ** – точный критерий Фишера; *** – критерий Манна-Уитни.			

Всем пациентам в исследовании проводилась НАХТ согласно клиническим рекомендациям (Тюляндин С.А., 2023). В группу контроля были включены 70 пациентов, которым проводилась бесплатиновая НАХТ и включала 4 цикла полихимиотерапии по схеме АС (доксорубин 60 мг/м², циклофосфамид 600 мг/м² 1 раз в 3 недели) и 12 циклов монохимиотерапии паклитакселом 80 мг/м² в еженедельном режиме. В экспериментальную группу были включены 70 пациентов, которым проводилась платиносодержащая НАХТ и включала 4 цикла полихимиотерапии по схеме АС (доксорубин 60 мг/м², циклофосфамид 600 мг/м² 1 раз в 3 недели) и 12 циклов полихимиотерапии паклитакселом 80 мг/м² с карбоплатином АUC 2 еженедельно.

Всем больным, включенным в исследование, после завершения курсов НАХТ выполнялись хирургические вмешательства на молочной железе и зонах регионарного лимфооттока. Объем хирургического вмешательства определялся консилиумом хирургов-онкологов отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Решение принималось с учетом исходной стадии, ответа опухоли на неоадьювантную терапию, размера остаточного заболевания в молочной железе и подмышечных лимфатических узлах, локализации опухолевого очага. По показаниям пациентам проводилась адьювантная лучевая терапия. В адьювантном режиме у пациентов с отсутствием полного ответа на НАХТ назначалась монокимиотерапия препаратом капецитабин 2500 мг/м², 1-14-й дни до 6 курсов.

Патоморфологическая оценка

Для анализа были использованы трепанобиоптаты, взятые до начала НАХТ, а также послеоперационный материал. В опухоли проводилась оценка гистологического подтипа, экспрессии HER2-рецептора, статуса гормональных рецепторов, индекса пролиферативной активности Ki-67 и уровня инфильтрации TILs.

Иммуногистохимическое исследование опухолевого материала проводилось в биопсийном материале до проведения НАХТ, а также в резидуальной опухоли. Трижды негативный фенотип определялся согласно рекомендациям ASCO/CAP (Hammond M., 2010):

- экспрессия рецепторов эстрогена <1%;
- экспрессия рецепторов прогестерона <1%;
- экспрессия HER2 – 0, 1+, 2+ (FISH – негативна).

В нашем исследовании также была включена подгруппа пациентов с низкой экспрессией рецепторов эстрогенов 1-10% (ER-low опухоли), по данным исследований данная подгруппа имеет схожие биологические черты с ТНРМЖ (Schrodi S., 2021).

Степень регресса опухоли определялась согласно классификациям уpTNM, Miller–Payne и RCB (таблицы 2, 3).

Таблица 2 – Степени патоморфологического регресса по I.D. Miller и S. Payne (1999, 2001)

Степени	Характеристика
1 степень	малозаметные изменения отдельных опухолевых клеток без уменьшения их числа
2 степень	незначительное уменьшение количества инвазивных опухолевых клеток, но в целом клеточность оставалась высокой ($\leq 30\%$)
3 степень	сокращение числа опухолевых клеток вплоть до 90% клеточных потерь (30-90%)
4 степень	выраженное (явное) исчезновение инвазивных клеток; определялись лишь широко рассеянные небольшие гнезда клеток ($>90\%$ клеточных потерь)
5 степень	не было определяемых инвазивных клеток в секционных срезах из места расположения первичной опухоли

Система RCB рассчитывается по формуле с помощью калькулятора и включает оценку регресса первичной опухоли (клеточности в зоне опухолевого ложа) и наличия регресса метастазов в регионарных лимфоузлах (таблица 3).

Таблица 3 – Критерии RCB

Класс RCB	Характеристика риска
RCB 0=pCR	Полный регресс/отсутствие инвазивной опухоли в молочной железе и лимфоузлах
RCB-1	Минимальная остаточная болезнь
RCB-2	Умеренная остаточная болезнь
RCB-3	Обширная остаточная болезнь

Оценка уровня TILs

Оценка уровня TILs проводилась в биопсийном материале, взятом до начала лечения. Образцы тканей были зафиксированы в формалине, окрашены гематоксилином и эозином в соответствии со стандартной процедурой. В микропрепаратах проводилась оценка TILs согласно рекомендациям международной рабочей группы по иммуноонкологическим биомаркерам (Salgado R., 2015). Подсчет TILs проводился как процент от площади стромы

с округлением до ближайших 5-10%. Оценивался уровень TILs только в пределах инвазивной опухоли со средним значением по всему слайду. Согласно рекомендациям, все моноклеарные клетки (включая лимфоциты и плазматические клетки) были включены в подсчет TILs, тогда как другие воспалительные клетки (гранулоциты) были исключены. Уровень TILs не оценивался в области опухолевых клеток (интратуморальные) и в участках некроза и зон с артефактами.

В соответствии с рекомендациями Международной рабочей группы по TILs уровень TILs был классифицирован по трем когортам: низкий TILs <10%, промежуточный TILs ≥ 10 и <40% и высокий TILs $\geq 40\%$ (Salgado R., 2015).

Конечные точки исследования

Первичная конечная точка:

- патоморфологический полный ответ в молочной железе и лимфатических узлах (ypT0/is, ypN0) pCR у всех поддающихся анализу пациентов и у пациентов с высоким и низким уровнем TILs.

Вторичная конечная точка:

- бессобытийная выживаемости (БСВ) – время от начала НАХТ до любого из следующих событий: прогрессирование заболевания, рецидив заболевания или смерть от любой причины.

Статистическая обработка данных

Сравнение между непараметрическими (номинальными) переменными проводили с использованием критериев χ^2 , точного критерия Фишера. Сравнение группы с непрерывными (численными) переменными проводилось в зависимости от распределения признака. При нормальном распределении использовался t-критерий Стьюдента, при неправильном распределении независимых признаков – тест Манна-Уитни. Анализ выживаемости проводился с помощью метода Каплана-Майера, а сравнения между группами были выполнены с помощью логарифмического рангового критерия. Унивариабельный (однофакторный) и мультивариабельный (многофакторный) анализы проводились с использованием

модели пропорциональных рисков Кокса. Статистическая значимость была установлена как $p < 0,05$. Анализ проводился в программе «SPSS – statistics 23.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Оценка уровня TILs у больных трижды негативным раком молочной железы

Средний уровень TILs во всей когорте составил $29,3 \pm 23,1\%$, а медиана – 20% (Q1-Q3: 10-40%). При анализе уровня TILs по трем группам показатели составили: 21% (n=29) при низком, 55% (n=77) среднем и 24% (n=34) высоком уровнях TILs.

Не было выявлено значимых различий при оценке уровня TILs в зависимости от возраста, стадии, гистологического типа, уровня Ki-67, экспрессии HER2 и мутационного статуса в гене BRCA при высоком и низком уровнях TILs.

Определение оптимального порога между высоким и низким уровнем TILs

С целью определения клинически значимой границы между высоким и низким уровнем TILs нами был проведен анализ показателей выживаемости. При оценке БСВ в зависимости от уровня TILs по трем когортам 3-летние показатели составили 64%, 65%, 95% при низком, промежуточном и высоком уровнях TILs соответственно. Не было получено значимых различий в БСВ между низким и промежуточным уровнем TILs (ОР 0,386, 95% ДИ 0,103-1,442; $p=0,156$) (рисунок 2).

Эти данные позволили нам объединить группу больных с низким и промежуточным уровнем TILs в одну группу и провести анализ в двух группах: низкий уровень TILs $<40\%$ (рисунок 4) и высокий уровень TILs $\geq 40\%$ (рисунок 5). Показатели 3-летней БСВ в зависимости от уровня TILs при разделении на две когорты составили: 95% в группе высокого уровня TILs против 65% в группе низкого TILs (ОР 0,119, 95% ДИ 0,016-0,882; $p=0,037$) (рисунок 3).

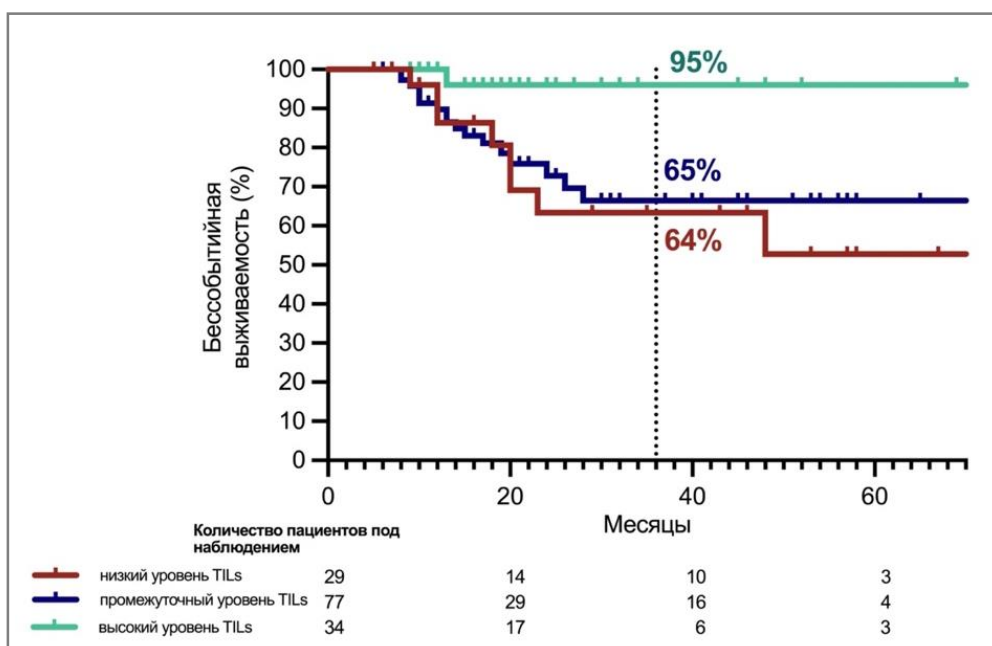


Рисунок 2 – Трехлетняя БСВ в зависимости от уровня TILs в общей группе больных ТНРМЖ

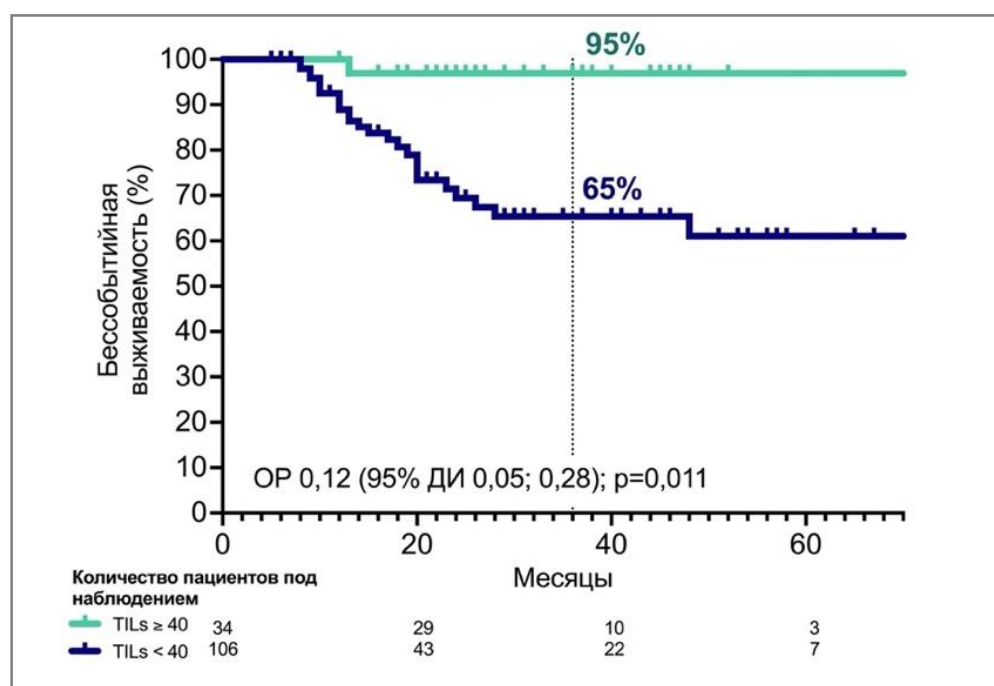


Рисунок 3 – Трехлетняя БСВ в зависимости от уровня TILs $\geq 40\%$ и TILs $< 40\%$ в общей группе больных ТНРМЖ

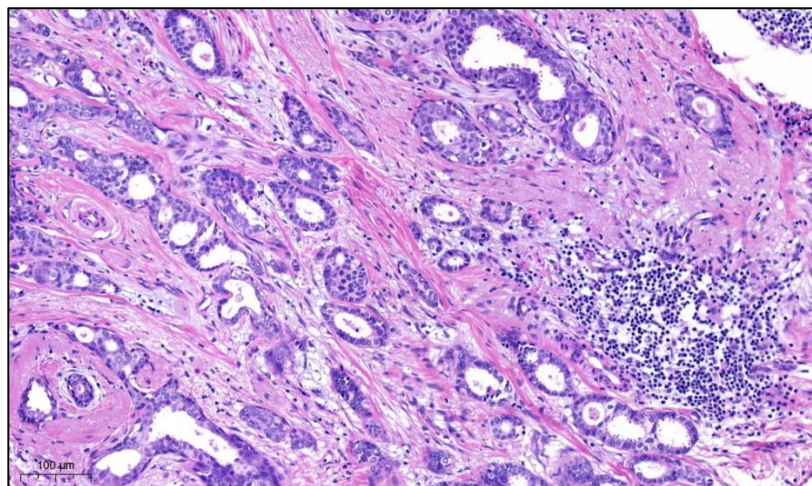


Рисунок 4 – Низкий уровень TILs <40% при ТНРМЖ

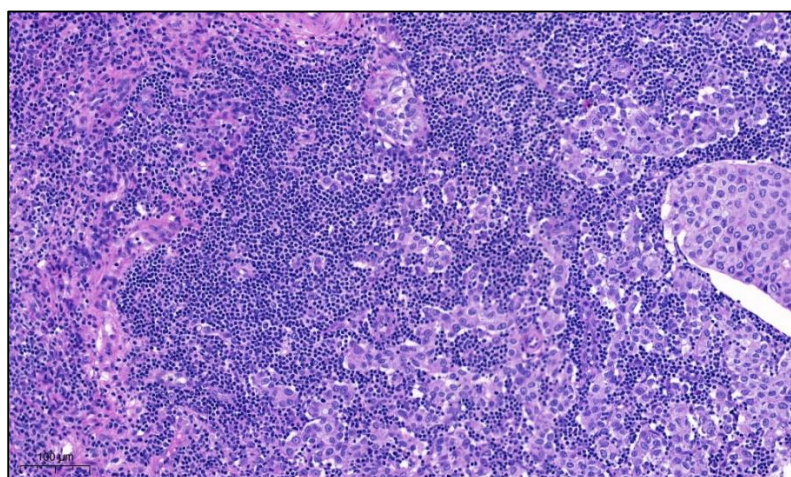


Рисунок 5 – Высокий уровень TILs $\geq 40\%$ при ТНРМЖ

Частота полного патоморфологического ответа

Анализ частоты полного патоморфологического ответа у пациентов с трижды негативным раком молочной железы

При сравнении частоты pCR между двумя группами лечения были обнаружены статистически значимые различия. В группе, получавшей НАХТ с включением препаратов платины, частота pCR составила 64,3%, тогда как в группе без применения платины этот показатель был лишь 35,7% (ОШ 3,24, 95% ДИ 1,62-6,47; $p=0,00124$).

Анализ всех пациентов в зависимости от уровня TILs показал тенденцию к увеличению частоты pCR при высоком уровне TILs 58,8%, а в группе с низким

уровнем TILs данный показатель составил 47,2% (ОШ 1,60; 95% ДИ 0,73-3,49; $p=0,237$).

При BRCA-ассоциированном РМЖ 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 больных без мутации BRCA частота pCR была значимо выше в группе платиносодержащей НАХТ 61,8%, чем в группе стандартной НАХТ без платины – 33,9% (ОШ 3,12, 95% ДИ 1,45-6,85; $p=0,004$).

Клинико-морфологическая характеристика

После проведенной НАХТ снижение категории Т было отмечено в 40% ($n=56$) случаев, в то время как pCR наблюдался в 50% ($n=70$) случаев, а в 10% ($n=14$) случаев категория Т не изменилась. Категория N увеличилась после НАХТ в 2% ($n=3$) случаев, осталась без изменений в 39% ($n=54$) случаев, а в 51% ($n=71$) случаев статус N1-3 перешел в категорию N0, а в 9% ($n=12$) случаев было зафиксировано снижение стадии без достижения полного ответа. Примечательно, что в 3 случаях после проведения НАХТ были обнаружены метастазы в лимфатических узлах при полном ответе первичной опухоли. Средний уровень Ki-67 в исходной опухоли составил 65,5% и снизился до 59,7% после проведения НАХТ.

В результате сравнительного анализа были отмечены значимые различия между группами лечения в стадии уpT, классе RCB и регрессе опухоли по классификации Miller–Payne ($p<0,05$) с большим эффектом при применении НАХТ с препаратами платины.

Анализ частоты полного патоморфологического ответа

у пациентов с трижды негативным раком молочной железы

в зависимости от уровня TILs и схемы неoadъювантной химиотерапии

При оценке частоты pCR в зависимости от уровня TILs и схемы НАХТ в группе высокого уровня TILs не было получено значимых различий в частоте pCR между группами платиносодержащей НАХТ и бесплатиновой – 68,4% и 53,3% соответственно (ОШ 1,90; 95% ДИ 0,47-7,70; $p=0,369$). В группе низкого уровня TILs частота pCR значимо была выше в группе НАХТ с добавлением

препаратов платины 62,7% по сравнению с бесплатиновой НАХТ – 32,7% (ОШ 3,46; 95% ДИ 1,56-7,70; $p=0,002$) (рисунок 6).

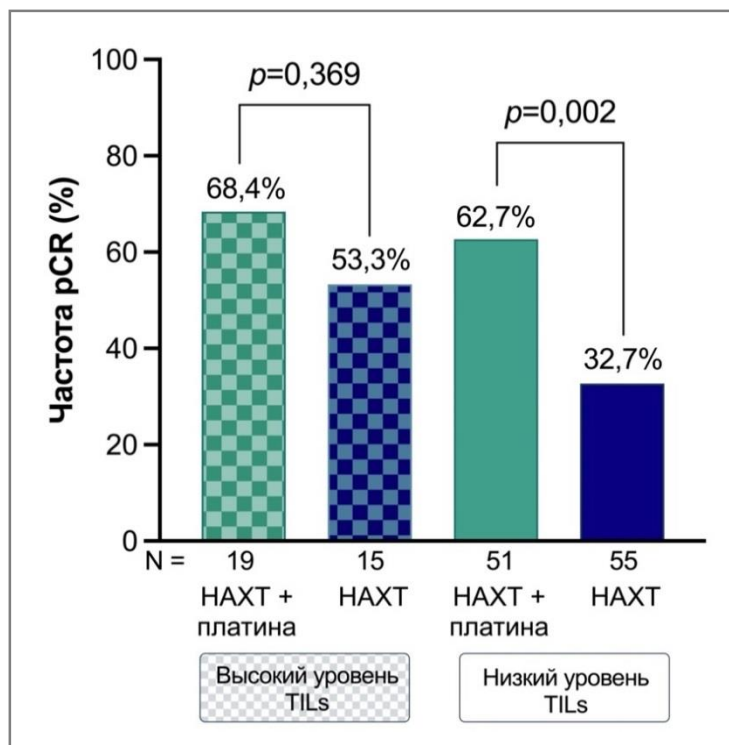


Рисунок 6 – Частота pCR в зависимости от уровня TILs и схемы НАХТ у больных ТНРМЖ

При сравнении частоты pCR в группе платиносодержащей НАХТ показатели составили: 68,4% при высоком уровне TILs против 62,7% в группе низкого TILs (ОШ 1,29; 95% ДИ 0,41-3,94; $p=0,660$). В группе бесплатиновой НАХТ частота pCR составила 53,3% против 32,7% (ОШ 2,35; 95% ДИ 0,74-7,49; $p=0,149$).

Анализ бессобытийной выживаемости

Анализ бессобытийной выживаемости в зависимости от схемы неoadъювантной химиотерапии

Медиана наблюдения составила 32 месяца (диапазон от 5 до 84 месяцев).

При оценке показателей 3-летней бессобытийной не было получено значимых различий в группе платиносодержащей НАХТ и бесплатиновой НАХТ – 78,0% против 66,3% соответственно (ОР 1,757 95% ДИ 0,798-3,867; $p=0,161$).

**Анализ бессобытийной выживаемости в зависимости от схемы
неоадьювантной химиотерапии и уровня TILs**

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; $p=0,268$).

При сравнении показателей 3-летней БСВ в группе платиносодержащей химиотерапии составила 100% при высоком уровне TILs против 71,9% в группе низкого (ОР 3,91, 95% ДИ 1,012-15,121; $p=0,048$). В группе бесплатиновой НАХТ показатели составили 87,5% против 61,1% (ОР 2,52, 95% ДИ 0,746-8,520; $p=0,137$) (рисунок 7).

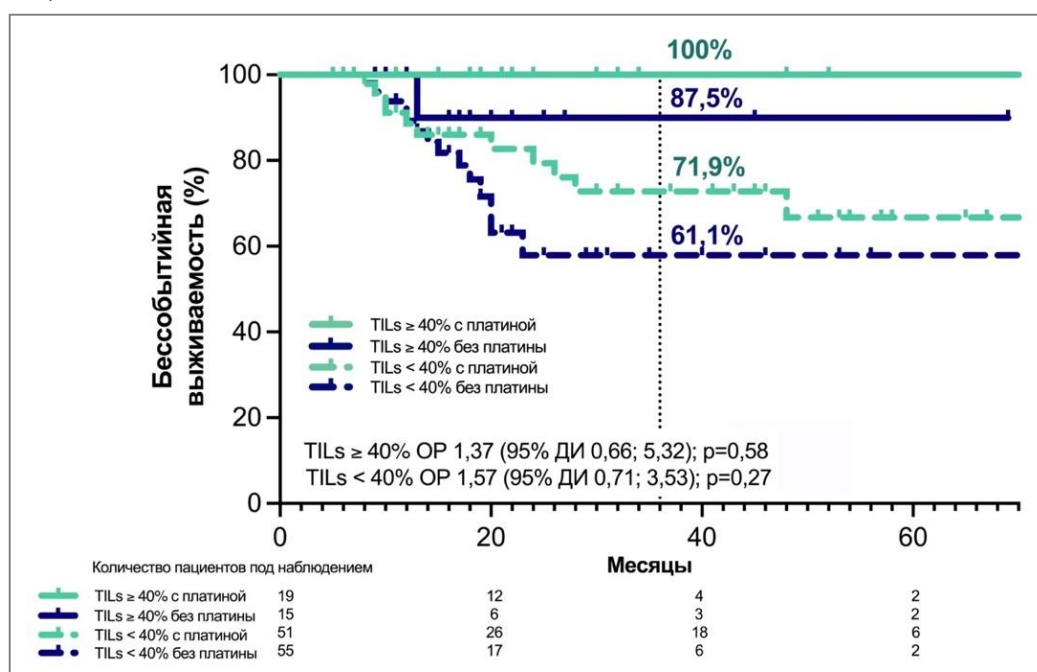


Рисунок 7 – Трехлетняя БСВ в зависимости от уровня TILs и схемы НАХТ
у больных ТНРМЖ

**Многофакторный анализ показателей бессобытийной выживаемости
у пациентов с ранним трижды негативным раком молочной железы**

В результате многофакторного анализа по регрессионной модели Кокса вышеперечисленных переменных выявлено, что независимыми предикторами

БСВ являются такие: высокий уровень TILs против низкого уровня (ОР 10,283, 95% ДИ 1,357-16,914; $p=0,024$); достижение pCR против остаточной опухоли (ОР 3,079, 95% ДИ 1,065-8,902; $p=0,038$); III стадия заболевания против I и II (ОР 3,186, 95% ДИ 1,158-8,761; $p=0,025$) (рисунок 8).

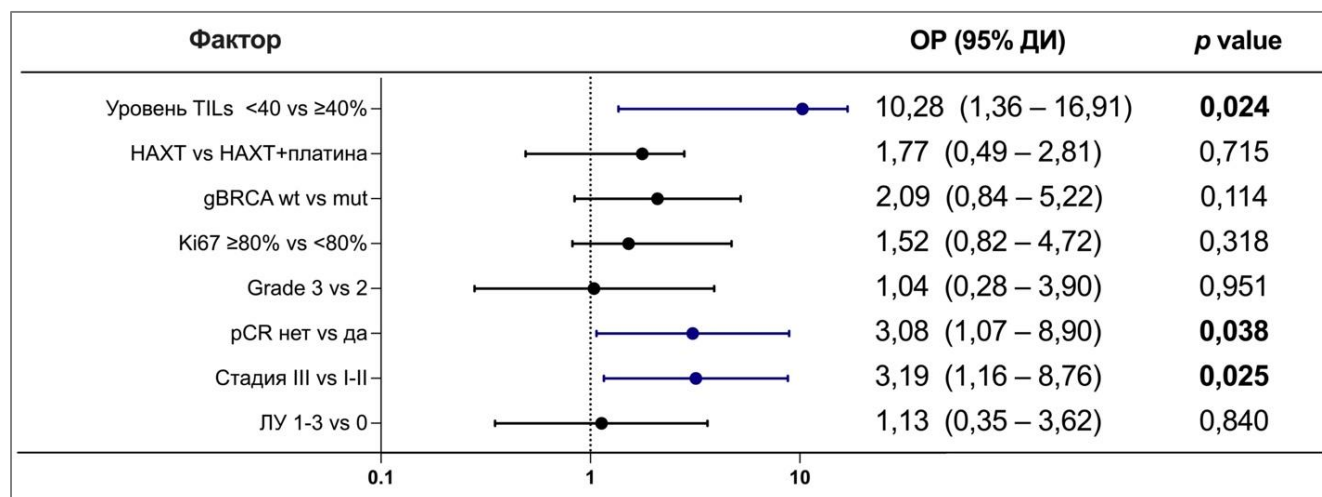


Рисунок 8 – Мультивариабельный анализ БСВ у больных ТНРМЖ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно полученным в ходе нашего исследования результатам, медиана уровня TILs во всей когорте больных ТНРМЖ составила 20 %, при этом высокий уровень TILs (≥ 40 %) определялся в 24 % случаев.

Определена клинически значимая граница между высоким и низким уровнем TILs в 40 %. Пациенты с уровнем TILs выше 40 % характеризуются значимо более благоприятным прогнозом и демонстрируют существенно лучшие показатели бессобытийной выживаемости.

В ходе нашего исследования была выявлена взаимосвязь между уровнем TILs и эффективностью НАХТ с включением препаратов платины при ТНРМЖ. При низком уровне TILs (< 40 %) добавление препаратов платины улучшает эффективность НАХТ с увеличением частоты pCR и не влияет на бессобытийную выживаемость. При высоком уровне TILs (≥ 40 %) назначение препаратов платины не сопряжено с увеличением показателей pCR и бессобытийной выживаемости.

Независимыми благоприятными предикторами, влияющими на прогноз при ТНРМЖ по результатам многофакторного анализа, явились следующие: высокий уровень TILs, достижение pCR, I и II стадии заболевания.

Полученные результаты подчеркивают важность определения уровня TILs при планировании лечения ТНРМЖ и обосновывают необходимость дальнейших исследований для оптимизации терапевтических подходов.

ВЫВОДЫ

1. Определена клинически значимая граница между высоким и низким уровнем TILs в 40%. Пациенты с уровнем TILs выше 40% характеризуются значимо более благоприятным прогнозом и демонстрируют существенно лучшие показатели бессобытийной выживаемости. Трехлетняя бессобытийная выживаемость составила 95% в группе высокого уровня TILs против 65% в группе низкого TILs (ОР 0,119, 95% ДИ 0,016-0,882; $p=0,037$).

2. При разделении общей когорты пациентов на две группы по уровню TILs был получен следующий результат: в 76% случаев был выявлен низкий уровень TILs, в 24% случаев – высокий уровень TILs.

3. При высоком уровне TILs ($\geq 40\%$) эффективность платиносодержащей НАХТ не уступает бесплатиновой:

- частота pCR 68,4% против 53,3% (ОШ 1,90; 95% ДИ 0,47-7,70; $p=0,369$);
- трехлетняя бессобытийная выживаемость 100% против 87,5% (ОР 1,374, 95% ДИ 0,656-5,321; $p=0,580$).

При низком уровне TILs ($<40\%$) добавление препаратов платины увеличивает частоту pCR и не влияет на бессобытийную выживаемость:

- частота pCR 62,7% против 32,7% (ОШ 3,46; 95% ДИ 1,56-7,70; $p=0,002$);
- трехлетняя бессобытийная выживаемость 71,9% против 61,1% (ОР 1,577, 95% ДИ 0,705-3,532; $p=0,268$).

4. Независимыми прогностическими факторами бессобытийной выживаемости при многофакторном анализе являются такие: высокий уровень TILs (ОР 10,283, 95% ДИ 1,357-16,914; $p=0,024$); достижение pCR (ОР 3,079, 95%

ДИ 1,065-8,902; $p=0,038$); I и II стадии заболевания (ОР 3,186, 95% ДИ 1,158-8,761; $p=0,025$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется проводить оценку уровня TILs у всех пациентов с трижды негативным раком молочной железы до начала неоадьювантной химиотерапии.
2. Рекомендуется использовать пороговое значение 40% между высоким и низким уровнем TILs при оценке прогноза у пациентов с трижды негативным раком молочной железы.
3. Включение препаратов платины не влияет на долгосрочные показатели бессобытийной выживаемости. Рекомендуется рассмотреть возможность добавления препаратов платины к неоадьювантной химиотерапии у пациентов с трижды негативным раком молочной железы при низком уровне TILs ($<40\%$).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В контексте дальнейшего развития данного научного направления запланировано проведение комплексного исследования, направленного на разработку и валидацию прогностической номограммы для пациентов с ТНРМЖ. Данная номограмма будет основана на интеграции ключевых клинικο-морфологических параметров, включая количественную оценку TILs.

Предполагается, что разрабатываемая номограмма позволит с высокой точностью стратифицировать пациентов с ТНРМЖ, выделяя когорту с благоприятным прогнозом, характеризующуюся высокой вероятностью достижения pCR и улучшенными показателями выживаемости.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Абдулаева, Ш.Р. Предиктивная и прогностическая роль инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TILs) при раннем триждынегативном раке молочной железы / Ш.Р. Абдулаева,

Т.Ю. Семиглазова, А.С. Артемьева, А.Г. Кудайбергенова, С.М. Шарашенидзе, А.И. Целуйко, Р.М. Палтуев, В.В. Семиглазов, П.В. Криворотько, В.Ф. Семиглазов // Фарматека. – 2022. – Т. 29, № 7. – С. 37-42. – doi: 10.18565/pharmateca.2022.7.37-42.

2. Абдулаева, Ш.Р. Предиктивная и прогностическая роль TILS в неoadъювантной платиносодержащей химиотерапии трижды негативного рака молочной железы / Ш.Р. Абдулаева, Т.Ю. Семиглазова, А.С. Артемьева, А.Г. Кудайбергенова, П.В. Криворотько, В.Ф. Семиглазов // Вопросы Онкологии. – 2023. – Т. 69, №3s1. – С. 434-435.

3. Абдуллаева, Ш.Р. Ингибиторы поли(АДФ-рибозо)полимеразы в терапии BRCA-ассоциированного трижды негативного рака молочной железы: достигнутый прогресс и надежды на будущее / Ш.Р. Абдулаева, Т.Ю. Семиглазова, А.С. Артемьева, Т.И. Кудряшова, Л.В. Филатова, В.В. Семиглазов, П.В. Криворотько, В.Ф. Семиглазов // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2024. – Т. 46, № 1. – С. 91-100. – doi:10.17116/medtech20244601191.

4. Абдуллаева, Ш.Р. Инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TILs) при трижды негативном раке молочной железы / Ш.Р. Абдулаева, Т.Ю. Семиглазова, А.С. Артемьева, В.А. Загоруйко, Т.И. Кудряшова, Л.В. Филатова, В.В. Семиглазов, П.В. Криворотько, В.Ф. Семиглазов // Архив патологии. – 2024. – Т. 86, № 3. – С. 5-11. – doi:10.17116/patol2024860315.

5. Абдуллаева, Ш.Р. Предиктивная роль TILS при платиносодержащей неoadъювантной химиотерапии у больных трижды-негативным раком молочной железы / Ш.Р. Абдулаева, Т.Ю. Семиглазова, А.С. Артемьева, В.А. Загоруйко, Т.И. Кудряшова, О.И. Понасенко, Б.С. Каспаров, Л.В. Филатова, В.В. Семиглазов, П.В. Криворотько, В.Ф. Семиглазов // Вопросы онкологии. – 2024. – Т. 70, № 3. – С. 533-540. – doi:10.37469/0507-3758-2024-70-3-533-540.

6. Абдуллаева, Ш.Р. Стратификация опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов при раннем трижды негативном раке молочной железы /

Ш.Р. Абдулаева, Т.Ю. Семиглазова, А.С. Артемьева, В.А. Загоруйко, Т.И. Кудряшова, Л.В. Филатова, О.И. Понасенко, В.В. Семиглазов, П.В. Криворотко, В.Ф. Семиглазов // Вопросы Онкологии. – 2024. – Т. 70. – С. 190-191.

7. Abdullaeva, S. Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) for prediction of response to platinum-based neoadjuvant chemotherapy (NACT) in triple-negative breast cancer (TNBC) / S. Abdullaeva, T. Semiglazova, A. Artemyeva, V. Semiglazov, P. Krivorotko, V. Semiglazov // Journal of Clinical Oncology. – 2023. – Vol. 41, № 16_suppl. – P. e12620-e12620.

8. Abdullaeva S., 264P Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) for prediction of response to platinum-based neoadjuvant chemotherapy (NACT) in triple-negative breast cancer (TNBC): Final analysis / S. Abdullaeva, T. Semiglazova, A. Artemyeva, A. Kudaybergenova, V. Semiglazov, P. Krivorotko, V. Semiglazov // Annals of Oncology. – 2023. – Vol. 34, № 2_suppl. – S288-S289.

9. Krivorotko, P. P1-06-26: The optimal cut-off point for Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) in Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) / P. Krivorotko, S. Abdullaeva, T. Semiglazova, A. Artemyeva, A. Kudaybergenova, V. Zagoruiko, T. Kudriashova, O. Ponasenko, V. Semiglazov, V. Semiglazov // Proceedings of the 2024 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2024 Dec 10-13. – San Antonio, TX., 2024. – Abstract P1-06-26.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БСВ	– бессобытийная выживаемость
ДИ	– доверительный интервал
НАХТ	– неoadъювантная химиотерапия
ОВ	– общая выживаемость
ОР	– отношение рисков
ОШ	– отношение шансов
РМЖ	– рак молочной железы
ТНРМЖ	– трижды негативный рак молочной железы
ХТ	– химиотерапия
АС	– схема химиотерапии (доксорубицин, циклофосфамид)
AUC	– area under the curve
	– площадь под фармакокинетической кривой
ESMO	– Европейское общество медицинской онкологии
FISH	– Fluorescence in situ hybridization
	– Флуоресцентная гибридизация in situ
pCR	– полный патоморфологический ответ
RCB	– Residual Cancer Burden
	– Остаточная опухолевая нагрузка
TILs	– опухоль инфильтрирующие лимфоциты