

Иммунология и иммунотерапия в комплексном лечении злокачественных опухолей

В.Ф. Семиглазов^{1,2✉}, vsemiglazov@mail.ru, А.И. Целуйко¹, И.А. Балдуева¹, Т.Л. Нехаева¹, А.С. Артемьева¹, А.Г. Кудайбергенова¹, С.А. Проценко¹, А.В. Новик¹, В.В. Семиглазов¹, Р.В. Донских¹, Т.Ю. Семиглазова^{1,2}, Р.С. Песоцкий¹, В.С. Аполлонова¹, П.В. Криворотко^{1,2}, А.М. Беляев^{1,2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Иммуноонкология – быстроразвивающееся направление в медицине. Комбинированные виды терапии уже исследованы во многих клинических испытаниях разных типов опухолей. В последние годы разработана терапия чек-пойнт-блокады с помощью моноклональных антител, таргетно воздействующих на цитологические Т-лимфоциты. Так, ингибирование двух генных регуляторов – CTLA 4 и PD1 или лиганда к нему PD-L1 – способно восстановить опосредованную Т-клеточную регрессию опухоли при ее многих локализациях. В статье на примере рака молочной железы (РМЖ) рассматривается ряд основных направлений иммунологии и иммунотерапии: роль Т-лимфоцитов, вакцин, биомаркеры иммунотерапии. В основе используемого авторами лечения применялась инновационная технология аутологичной дендритно-клеточной вакцины на основе высокоиммуногенных раково-тестикулярных антигенов для иммунотерапии злокачественных новообразований. В качестве инновационного решения для лечения больных РМЖ выбрана технология специфической иммунотерапии на основе РТА⁺-активированных аутологичных дендритных клеток (ДК). По результатам лечения клинически значимый противоопухолевый эффект был достигнут у 73,7% больных. Медиана безрецидивной выживаемости 8,3 мес. (95% CI 6,5–9,9 мес.), осложнения 3–4-й степени не зарегистрированы, 1–2-й степени отмечены у 57% пациентов. Иммунологический эффект в лабораторных тестах зарегистрирован у 92% больных. Таким образом, аутологичные ДК, нагруженные раково-тестикулярными антигенами, могут рассматриваться в качестве паллиативной дендритной вакцинотерапии у больных метастатическим РМЖ с исчерпанными возможностями стандартного лечения.

Также представлены результаты иммунологических исследований прогностического и предиктивного значения иммунологического ответа с точки зрения патоморфологии и общей иммунологии, включая инфильтрирующие опухоль Т-лимфоциты (TILs, CD3, CD4, CD8), их количественное соотношение и корреляцию с регуляторными генами (PD-1, PD-L1, FOXP3). Приведены результаты общего анализа, включавшего данные 2 148 пациентов из 9 центров, который подтвердил сильную прогностическую роль инфильтрирующих опухоль стромальных лимфоцитов (sTILs) при раннем трижды негативном РМЖ.

Ключевые слова: иммунотерапия, злокачественные опухоли, Т-лимфоциты, PD1, PD-L1

Для цитирования: Семиглазов В.Ф., Целуйко А.И., Балдуева И.А., Нехаева Т.Л., Артемьева А.С., Кудайбергенова А.Г., Проценко С.А., Новик А.В., Семиглазов В.В., Донских Р.В., Семиглазова Т.Ю., Песоцкий Р.С., Аполлонова В.С., Криворотко П.В., Беляев А.М. Иммунология и иммунотерапия в комплексном лечении злокачественных опухолей. *Медицинский совет*. 2021;(4):248–257. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-248-257.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Immunology and immunotherapy in the complex treatment of malignant tumors

Vladimir F. Semiglazov^{1,2✉}, vsemiglazov@mail.ru, Andrei I. Tseluiko¹, Irina A. Baldueva¹, Tatyana L. Nekhaeva¹, Anna S. Artemyeva¹, Asel G. Kudaybergenova¹, Svetlana A. Protsenko¹, Aleksey V. Novik¹, Vladislav V. Semiglazov¹, Roman V. Donskikh¹, Tatiana Yu. Semiglazova^{1,2}, Roman S. Pesotskiy¹, Vera S. Apollonova¹, Petr V. Krivorotko^{1,2}, Aleksey M. Belyaev^{1,2}

¹ Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Immuno-oncology is a rapidly developing field in medicine. Drug combination therapies have already been studied in many clinical trials of different types of tumours. In recent years, a checkpoint inhibition therapy with monoclonal antibodies that target cytological T-lymphocytes has been developed. Thus, inhibition of two regulator genes CTLA 4 and PD1 or PD-L1 ligand to it is able to restore mediated T-cell tumour regression in its many localizations. The article considers a number of key fields of immunology and immunotherapy through a specific example of breast cancer (BC): the role of T-lymphocytes, vaccines, biomarkers of immunotherapy. The treatment used by the authors was based on an innovative technology of autologous

dendritic cell-based vaccine based on highly immunogenic cancer/testis antigens (CTA) for immunotherapy of malignant tumours. The technology of specific CTA+-activated autologous dendritic cells (DC)-based immunotherapy was chosen as an innovative solution for the treatment of breast cancer patients. The treatment results showed that a clinically significant anti-tumour effect was achieved in 73.7% of patients. Median disease-free survival was 8.3 months (95% CI 6.5-9.9 months), no grade 3-4 complications were recorded, grade 1-2 complications were observed in 57% of patients. The immunological effect in laboratory tests was recorded in 92% of patients. Thus, autologous DCs loaded with cancer/testis antigens can be considered as palliative dendritic vaccine therapy in patients with metastatic breast cancer who have exhausted standard treatment options.

Also, the authors presented the results of immunological studies of the prognostic and predictive significance of the immunological response from the perspective of pathomorphology and general immunology, including tumour-infiltrating T-lymphocytes (TILs, CD3, CD4, CD8), their quantitative ratio and correlation with regulatory genes (PD-1, PD-L1, FOXP3). The results of overall analysis comprising data of 2,148 patients from 9 centers confirmed the strong prognostic role of stromal tumour-infiltrating lymphocytes (sTILs) in early triple-negative breast cancer.

Keywords: immunotherapy, malignant tumors, T-lymphocytes, PD 1, PD-L1, prognosis

For citation: Semiglazov V.F., Tseluiko A.I., Baldueva I.A., Nekhaeva T.L., Artemyeva A.S., Kudaybergenova A.G., Protsenko S.A., Novik A.V., Semiglazov V.V., Donskikh R.V., Semiglazova T.Yu., Pesotskiy R.S., Apollonova V.S., Krivorotko P.V., Belyaev A.M. Immunology and immunotherapy in the complex treatment of malignant tumors. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4):248–257. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4-248-257.

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

ВВЕДЕНИЕ

Т-лимфоциты играют критическую роль в онкоиммунологии, что доказывается их наличием в гистологических препаратах опухолей у длительно выживающих онкологических пациентов. Опухоли разрегулируют различные защитные механизмы напрямую или косвенно, подавляя способность Т-клеток достигать опухолевого ложе, снижая чувствительность к иммунотерапии. Многочисленные исследования демонстрируют корреляцию между наличием опухолеинфильтрирующих лимфоцитов (TILs) и беспрогрессивной и общей выживаемостью, как бы подчеркивая центральную роль Т-клеток в противоопухолевом иммунитете [1–4].

В последние годы разработана терапия чек-пойнт-блокады с помощью моноклональных антител, таргетно воздействующих на цитологические Т-лимфоциты. В частности, ингибирование двух генных регуляторов – CTLA 4 (цитотоксического Т-лимфоцитарного протеина 4) и программированного протеина Т-клеточной гибели (PD1) или лиганда к нему (PD-L1) – способно восстановить опосредованную Т-клеточную регрессию опухоли при многих локализациях опухоли, включая меланому, рак легкого, яичников, рак мочевого пузыря, почечно-клеточную карциному, колоректальный рак, гастроинтестинальный рак, карциному эндометрия.

Опухолевые клетки заставляют иммунную систему рано включать механизм «контрольных точек» (checkpoint), отключая атаку иммунных клеток. Блокировка эффекта пути checkpoint может восстановить нормальную противоопухолевую активность иммунных клеток.

Ряд моноклональных антител (иммунных чек-пойнт-ингибиторов) уже зарегистрированы в России:

- Ниволумаб для лечения немелкоклеточного рака легкого, гепатоцеллюлярного рака, меланомы, почечно-клеточного рака, колоректального рака.

- Ипилимумаб для лечения рака почки, рака шейки матки и других солидных опухолей с экспрессией CTLA-4.

- Атезолизумаб для лечения распространенного рака молочной железы (РМЖ) и других опухолей с экспрессией PD1 и лиганда к нему PD-L1.

Другие иммуноонкологические препараты, зарегистрированные в РФ:

- Пембролизумаб (рак эндометрия, РМЖ).
- Комбинация «ниволумаб + ипилимумаб».
- Дурвалумаб.
- Пролголимаб.
- Авелумаб¹ [5].

Получено разрешение Минздрава на использование вакцины на основе дендритных клеток (ДК), активированных опухолью *in vivo* при меланоме, дендритноклеточной вакцины (ДК-вакцины) на основе раково-тестикулярных антигенов для лечения сарком мягких тканей, метастатического РМЖ.

Вакциноterapia метастатического рака молочной железы на основе дендритных клеток и динамика показателей иммунологического статуса

На базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова научным отделом онкоиммунологии проведено исследование, в которое было включено 22 пациента. Все пациенты получили от 4 до 20 циклов комплексной полихимиотерапии и к моменту начала вакцинотерапии аутологичными активированными дендритными клетками имели метастазы в лимфатических узлах, печени, костях, легких. Больные получили от 1 до 20 введений ДК-вакцины.

В основе используемого лечения применялась инновационная технология аутологичной ДК-вакцины на основе высокоиммуногенных раково-тестикулярных антигенов (РТА) для иммунотерапии злокачественных новообразований.

¹ Roche's Tecentriq in combination with chemotherapy (including Abraxane) meets primary endpoint of improved pathological complete response, regardless of PD-L1 status, as initial treatment for people with early triple-negative breast cancer. 2020. Available at: <https://www.roche.com/media/releases/mod-cor-2020-06-18.htm>.

ДК-вакцина представляет собой суспензию аутологичных ДК онкологического пациента, нагруженных опухолевыми антигенами *in vitro*, и введенную обратно больному. Механизм действия заключается в генерации специфического клеточно-опосредованного иммунного ответа на опухолевые антигены, представленные ДК, вследствие которого возможно отторжение опухоли.

РТА представляют собой группу белков, которые считаются одними из наиболее перспективных в качестве мишеней для иммунотерапии. Было установлено, что РТА экспрессируются в ткани яичек, плаценте и отсутствуют в нормальных тканях. В настоящее время известно более 70 семейств генов РТА, многие из которых изучаются в качестве мишеней для вакцинотерапии и адоптивной клеточной терапии.

Недавно выявлены эпитопы NY-ESO-1-антигена, ассоциированные с аллелями DRB1, DRB4, DRB5 HLA II класса, распознаваемые CD4+Т-лимфоцитами у пациентов с диссеминированной меланомой кожи. Установлена центральная роль CD4+Т-клеток в индукции и регуляции антиген-специфических CD8+-цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ). Менее известным остается значение CD4+Т-клеток в реализации клеточного и гуморального иммунитета, инициированного NY-ESO-1-антигеном у больных РМЖ. Можно предположить, что NY-ESO-1/CD4+Т-лимфоциты модулируют направленность Th1-клеточного и Th2-гуморального иммунного ответа, определяя профиль продукции цитокинов, в т. ч. в опухолевом микроокружении. Кроме того, антиген-презентирующие ДК в опухолевом микроокружении могут повлиять на активность Th0 (наивные Т-хелперы) и реализацию вакциноопосредованного противоопухолевого иммунного ответа.

В соответствии с этим в качестве инновационного решения для лечения больных РМЖ выбрана технология

специфической иммунотерапии на основе РТА⁺-активированных аутологичных ДК.

Критерии проведения иммунотерапии: 1) предоставление письменного информированного согласия, 2) возраст старше 18 лет, 3) гистологически подтвержденный диагноз «РМЖ», 4) наличие биологического материала для оценки генетических маркеров, 5) объективно оцениваемые опухолевые очаги, 6) функциональный статус 0–1 балл по шкале ECOG, 7) ожидаемая продолжительность жизни не менее 12 нед., 8) прогрессирование после стандартной терапии РМЖ, 9) предшествующее лечение не менее чем 4 нед., 10) восстановление после нежелательных явлений предшествующего лечения, 11) отсутствие прогрессирующих метастазов в головном мозге (после радио- или хирургического лечения), не требующих применения глюкокортикоидов, 12) лабораторные показатели: отсутствие признаков токсичности ≥ 2-й степени (в т. ч. лимфопении ≥ 2-й степени), допускается повышение трансаминаз 2-й степени при поражении печени, повышение щелочной фосфатазы 3-й степени при поражении костей, снижение гемоглобина 2-й степени (для повышения гемоглобина допустимы гемотрансфузии).

РЕЗУЛЬТАТЫ

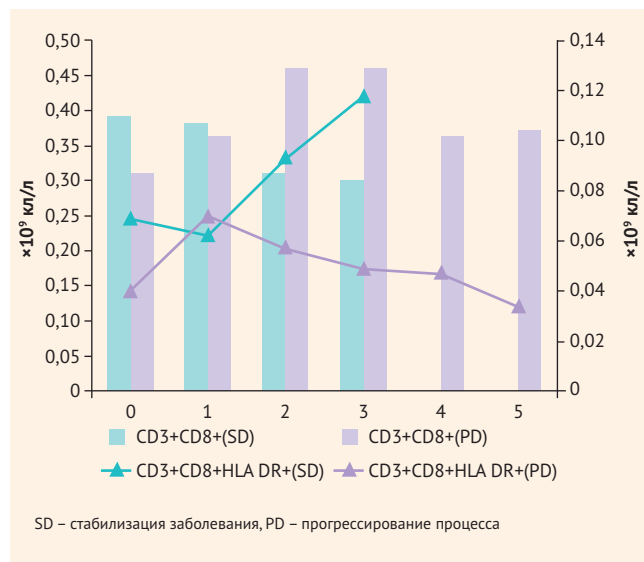
Характерно, что у всех больных РМЖ наблюдалось снижение показателей клеточного иммунитета: абсолютного содержания Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и естественных киллерных клеток, что можно расценивать как токсический эффект предшествующего лечения (табл. 1). Также можно было наблюдать повышенное количество двойных положительных Т-лимфоцитов и увеличенное исходное содержание НКТ-клеток.

- **Таблица 1.** Количественное содержание основных субпопуляций лимфоцитов в периферической крови больных раком молочной железы до ДК-вакцинотерапии ($\times 10^9$ кл/л)
- **Table 1.** Quantitative count of major lymphocyte subpopulations in the peripheral blood of patients with breast cancer before DC-based vaccine therapy ($\times 10^9$ cells/l)

Показатель	ER+, PR+, Her2neu- (n = 11) ($\times 10^9$ кл/л)	ER-, PR-, Her2neu- (n = 5) ($\times 10^9$ кл/л)	ER+, PR+, Her2neu+ (n = 2) ($\times 10^9$ кл/л)	ER-, PR-, Her2neu+ (n = 1) ($\times 10^9$ кл/л)	Референсные значения ($\times 10^9$ кл/л)
CD3+CD4+	0,39 ± 0,05	0,51 ± 0,13	0,65 ± 0,002	0,23	0,57–1,4
CD3+CD4+HLADR+	0,047 ± 0,009	0,037 ± 0,001	0,041 ± 0,001	0,01	0,011–0,055
CD3+CD8+	0,36 ± 0,08	0,31 ± 0,08	0,3	0,18	0,37–1,0
CD3+CD8+HLADR+	0,067 ± 0,01	0,021 ± 0,002	0,03 ± 0,001	0,021	0,006–0,11
CD3–CD19+	0,14 ± 0,01	0,026 ± 0,005	0,2 ± 0,001	0,055	0,04–0,4
CD3–CD16+CD56+	0,19 ± 0,027	0,11 ± 0,09	0,11 ± 0,005	0,21	0,12–0,37
CD3+CD16+CD56+	0,09 ± 0,01	0,047 ± 0,013	0,06 ± 0,003	0,028	0,007–0,16
CD4+CD25+CD127+	0,035 ± 0,004	0,063 ± 0,015	0,05	0,024	0,024–0,1
CD3+CD4+CD8+	0,023	0,013 ± 0,005	0,013 ± 0,005	0,018	0,005–0,015

● **Рисунок 1.** Динамика абсолютного содержания ЦТЛ (CD3+CD8+) и активированных ЦТЛ (CD3+CD8+HLA-DR+) в периферической крови больных с метастатическим раком молочной железы, несущим ER+, PR+, Her2neu-, в процессе ДК-вакцинотерапии

● **Figure 1.** Changes in absolute counts of CTLs (CD3+CD8+) and activated CTLs (CD3+CD8+HLA-DR+) in the peripheral blood of patients with ER+, PR+, Her2neu metastatic breast cancer during DC-based vaccine therapy



Между группами пациентов, выделенными по экспрессии ER, PR, Her2/neu, не наблюдали достоверных различий в иммунологических показателях, определенных до ДК-вакцинотерапии. Однако характер динамики этих показателей в процессе ДК-вакцинотерапии был различен в когортах ER+, PR+, Her2neu- и ER-, PR-, Her2neu-, а также у больных, ответивших и не ответивших на лечение. Остальные когорты были слишком малочисленны для того, чтобы получить достоверные результаты.

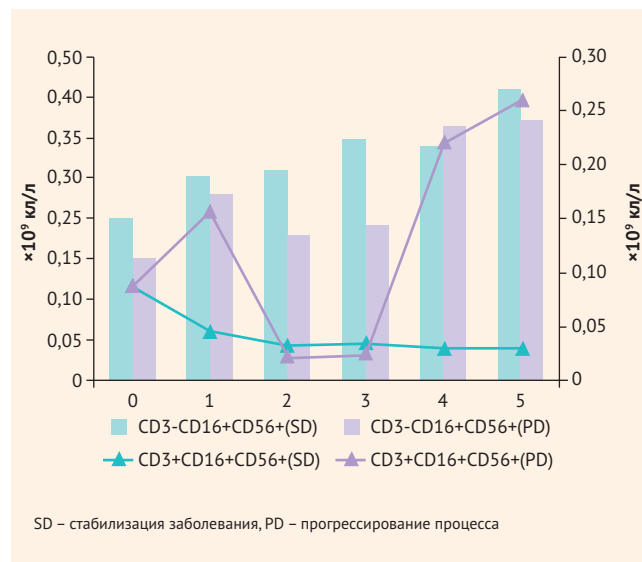
Анализ субпопуляции цитотоксических Т-лимфоцитов в периферической крови больных группы ER+, PR+, Her2neu- продемонстрировал тенденцию к уменьшению абсолютного содержания ЦТЛ у пациентов со стабилизацией заболевания на фоне увеличения количества активированных ЦТЛ, в то время как при прогрессировании процесса количество активированных ЦТЛ значительно снижалось (рис. 1).

При стабилизации заболевания в процессе вакцинотерапии увеличивается абсолютное содержание естественных киллерных клеток (CD3-CD16+CD56+) и падает количество НКТ-клеток. При прогрессировании заболевания наблюдается противоположная тенденция (рис. 2).

Наблюдается также различная динамика абсолютного содержания регуляторных Т-лимфоцитов CD4+CD25^{bright}CD127^{low} в крови этой категории больных с разным эффектом лечения: при прогрессировании процесса эта субпопуляция лимфоцитов увеличивается, а при стабилизации заболевания – уменьшается (рис. 3).

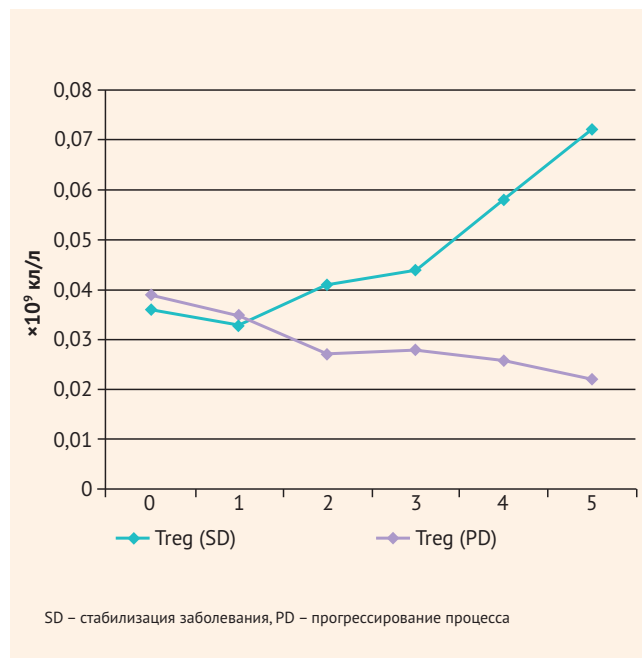
● **Рисунок 2.** Динамика абсолютного содержания НК- и НКТ-клеток в периферической крови больных с метастатическим раком молочной железы, несущим ER+, PR+, Her2neu-, в процессе ДК-вакцинотерапии

● **Figure 2.** Changes in absolute counts of NK- and NKT-cells in the peripheral blood of patients with ER+, PR+, Her2neu metastatic breast cancer during DC-based vaccine therapy



● **Рисунок 3.** Динамика абсолютного содержания регуляторных Т-лимфоцитов CD4+CD25^{bright}CD127^{low} в периферической крови больных с метастатическим раком молочной железы, несущим ER+, PR+, Her2neu- в процессе ДК-вакцинотерапии

● **Figure 3.** Changes in absolute counts of regulatory T-cells CD4+CD25^{bright}CD127^{low} in the peripheral blood of patients with ER+, PR+, Her2neu-metastatic breast cancer during DC-based vaccine therapy



● **Таблица 2.** Оценка эффективности вакцинотерапии аутологичными активированными дендритными клетками больных метастатическим раком молочной железы

● **Table 2.** Evaluation of the effectiveness of autologous activated dendritic cell-based vaccine therapy in patients with metastatic breast cancer

Пациенты	Полный/частичный регресс	Стабилизация	Прогрессирование
ER+, PR+, Her2neu-	5%	27,2%	12%
ER-, PR-, Her2neu-	5%	7,2%	12%
ER-, PR-, Her2neu+	-	7,2%	3%
ER+, PR+, Her2neu+	-	22,1%	-
Итого	10%	63,7%	27%

Клинически значимый противоопухолевый эффект достигнут у 73,7% больных: частичный регресс – 3 (20%), стабилизация опухолевого процесса – 7 (63,7%), прогрессирование заболевания – 4 (30%) (табл. 2).

Медиана безрецидивной выживаемости 8,3 мес. (95% CI 6,5–9,9 мес.), осложнения 3–4-й степени не зарегистрированы, 1–2-й степени отмечены у 57% пациенток. Иммунологический эффект в лабораторных тестах зарегистрирован у 92% больных.

ВЛИЯНИЕ МАРКЕРОВ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ

Одним из наиболее важных открытий в иммунологии была идентификация субпопуляции CD4+-Т-клеток. CD4+-Т-клетки могут идентифицироваться в субпопуляции, обозначаемые как Th1, Th2, Th17, ответственные за выработку наборов цитокинов, воздействующих на различные мишени и играющих роль при различных воспалительных заболеваниях.

Подгруппа CD4+-Т-клеток также играет роль в опухолевом иммунитете. Изобилие Th1-Т-клеток в опухолевом инфильтрате ассоциируется с лучшим прогнозом из-за того, что Th1-активированные макрофаги эффективны в разрушении опухолевых клеток. В противоположность этому преобладание Th2-клеток часто отражает плохой исход, возможно, потому, что Th2-цитокины ингибируют развитие Th1-клеток.

Клетки памяти могут происходить из эффекторных клеток, которые не погибли в конце иммунного ответа. Или, возможно, клетки памяти развиваются особым путем из эффекторных клеток. Хотя этот вопрос еще не решен полностью, все же известно, что мемориальные клетки экспрессируют антиапоптотические протеины, которые и удерживают их живыми с медленным прохождением клеточных циклов. Самообновляясь, они приобретают характеристики стволовых клеток. При CD4+-мемориальных клетках их выживаемость и низкий уровень пролиферации управляются цитокином IL17, продуцируемым стромальными клетками во многих тканях.

Клетки памяти (мемориальные клетки) являются и гетерогенными по особенностям миграции и функции. Две наиболее крупных подгруппы мемориальных Т-клеток обозначаются как центральные и эффекторные Т-клетки. Центральные

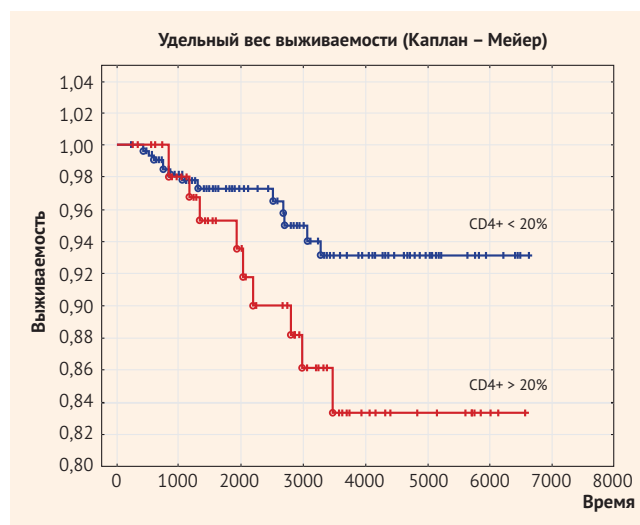
мемориальные клетки мигрируют преимущественно во вторичные лимфоидные органы. Сами по себе они не являются сильными эффекторами, но способны быстро пролиферировать на антигенной основе и генерировать большой пул эффекторных Т-клеток.

Способность к иммунологической памяти является главным признаком адаптивного иммунного ответа и, скорее всего, играет ключевую роль в установлении эффективного противоопухолевого иммунитета.

Среди исследуемых нами пациентов у 296 женщин определено процентное содержание CD4+, равное или менее 20%. 10-летняя общая выживаемость больных в указанных группах достигла 93%. У остальных пациентов (T1-2N0) процентное содержание CD4+ превысило 20%. 10-летняя общая выживаемость больных была достоверно ниже 82% (рис. 4).

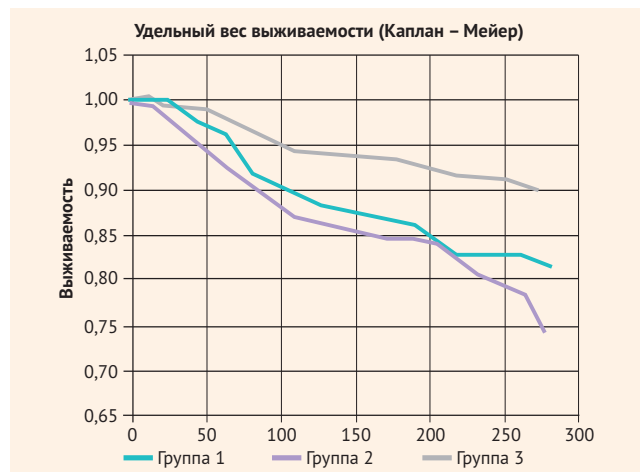
● **Рисунок 4.** Кривые 10-летней общей выживаемости в зависимости от уровня CD4+

● **Figure 4.** 10-year CD4+ -dependent overall survival curves

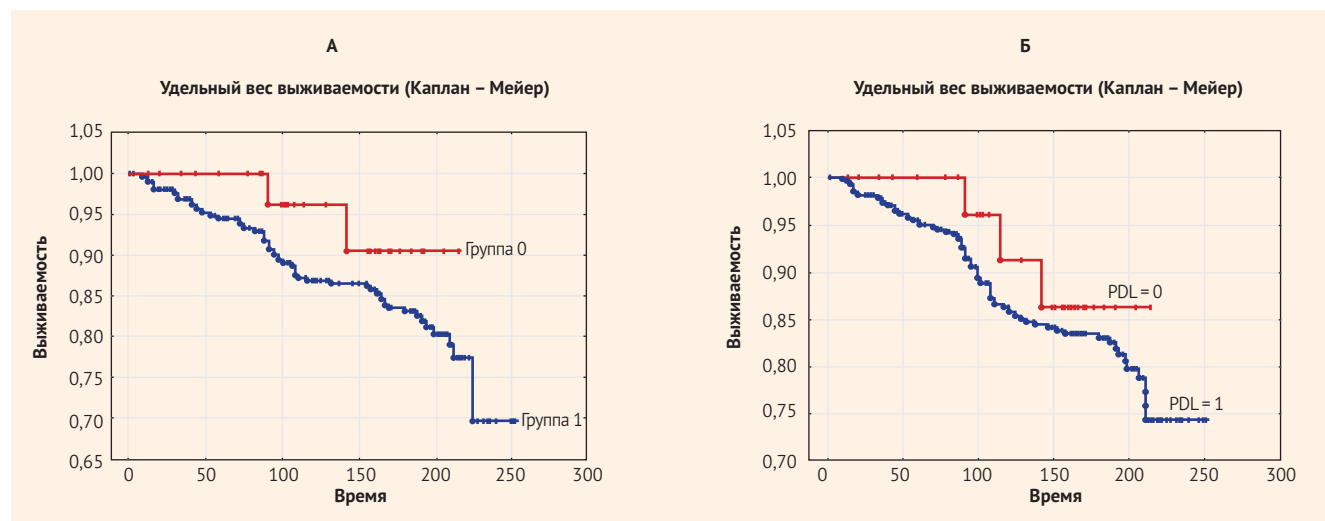


● **Рисунок 5.** Показатели и кривые безрецидивной выживаемости в зависимости от уровня CD3+-лимфоцитов в строме опухоли (группа 1 – 0–5%, группа 2 – 5–20%, группа 3 – более 20%)

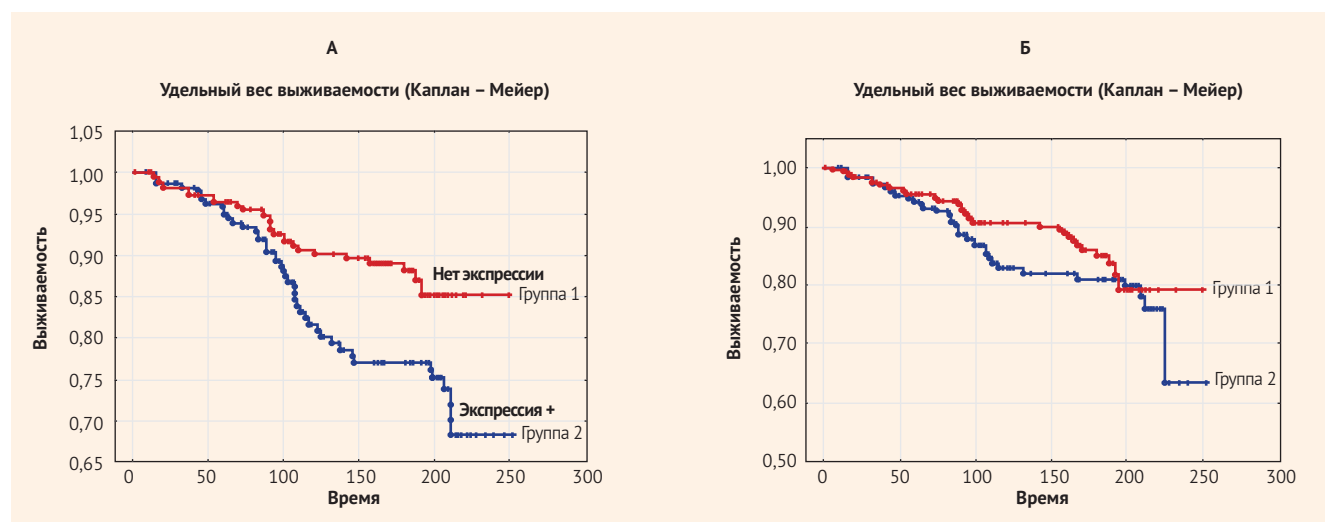
● **Figure 5.** Indicators and stromal CD3+ TIL-dependent recurrence-free survival curves (group 1 – 0–5%, group 2 – 5–20%, group 3 – more than 20%)



- **Рисунок 6.** Показатели 10-летней безрецидивной (А) и общей выживаемости (Б) в зависимости от экспрессии PD-L1 на эпителиальных опухолевых клетках (группа 0 – нет экспрессии, группа 1 – экспрессия выявлена в клетках опухоли и интраопухолевых лимфоцитах) [7]
- **Figure 6.** Rates of tumour cell PD-L1 expression-dependent 10-year recurrence-free (A) and overall survival (B) (group 0 - no expression, group 1 - expression was detected in tumour cells and intratumoral lymphocytes) [7]



- **Рисунок 7.** Кривые безрецидивной выживаемости в зависимости от экспрессии FOXP3 на внутриопухолевых лимфоцитах (группа 0 – экспрессия выявлена в любом количестве клеток, группа 1 – нет экспрессии (Каплана – Мейера))
- **Figure 7.** Intratumoral FOXP3 expression-dependent relapse-free survival curves (group 0 - expression was detected in any number of cells, group 1 - no expression (Kaplan-Meier))



Высокая степень лимфоидной инфильтрации, представленная CD3+, связана с более выраженной тенденцией к повышению безрецидивной выживаемости (рис. 5) [6]. Лимфоидная инфильтрация, представленная CD8+, увеличивает 10-летнюю и общую выживаемость, особенно > 10%.

Безрецидивная выживаемость была достоверно ($p = 0,0027$) выше в группе опухолей без экспрессии PD-L1 и составила 70% против 41% ($p = 0,02$). Общая выживаемость была выше в группе опухолей без экспрессии PD-L1 и составила 75% против 50% ($p = 0,04$) (рис. 6).

Наличие экспрессии FOXP3 при ER+ РМЖ на внутриопухолевых лимфоцитах достоверно связано с тенденцией к более низкому показателю общей выживаемости ($p = 0,06$).

Анализ литературы также показывает, что FOXP3 является маркером неблагоприятного прогноза исхода заболевания, особенно в группе ER+ карцином, но является фактором благоприятного прогноза в группе HER2+/ER- (рис. 7) [3, 6–11].

ИММУНОЛОГИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Химиотерапия модулирует опухолевое микроокружение путем изменения состава стромальных иммунных клеток. После неoadьювантной химиотерапии наблюдается снижение Т-регуляторных лимфоцитов и увеличение

Т-цитотоксических клеток как в тканях, так и в образцах крови. Общий анализ, включающий данные на 2 148 пациентов из 9 центров, подтвердил сильную прогностическую роль инфильтрирующих опухоль-стромальных лимфоцитов (sTILs) при раннем трижды негативном РМЖ (ТНРМЖ). При высоком уровне sTILs наблюдалась превосходная выживаемость. Как полагают S. Loi et al. [8], степень лимфоцитарной стромальной инфильтрации (TILs) целесообразно интегрировать в клиничко-патоморфологическую модель пациентов с ТНРМЖ. TILs в постнеоадьювантной резидуальной опухоли представляется все более важным стратификационным маркером в клинических испытаниях, повышающим интерес к иммунологическим стратегиям во время и после неоадьювантной химиотерапии. В настоящее время признано, что противоопухолевый эффект химиотерапии частично осуществляется через модуляцию в иммунной системе, через процесс, обозначаемый как иммуногенная клеточная смерть [8, 9].

Оценка TILs в резидуальной опухоли после неоадьювантной химиотерапии может привести дополнительную прогностическую информацию при сравнении с исходным TILs и может частично отражать реакцию иммунного микроокружения на химиотерапию. Это подтверждается наблюдениями, показывающими, что проведение химиотерапии приводит к привлечению и активации TILs в ложе опухоли. Подобным образом у пациентов с HER2-позитивным РМЖ демонстрируется увеличение TILs после экспозиции к трастузумабу через иммуноопосредованный механизм моноклональных антител [10, 12]. Поэтому TILs в резидуальной опухоли по своей природе отличается от исходной TILs (baseline TILs) и может отражать противоопухолевый иммунный ответ на проводимое неоадьювантное лечение.

НЕОАДЬЮВАНТНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ИММУННЫЕ ЧЕК-ПОЙНТЫ

В испытании NeoTRIP (с участием Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Петрова) при первоначальной оценке в декабре 2019 г. дополнение чек-пойнт-ингибитора PD-L1 атезолизумаба к неоадьювантной химиотерапии наб-паклитакселом с карбоплатином достоверно не увеличивало частоту достижения патоморфологического полного регресса по сравнению с одной химиотерапией у пациентов с ранним РМЖ высокого риска или местно-распространенным ТНРМЖ. Согласно мультивариантному анализу сама экспрессия лиганда PD-L1 коррелировала с ответом на атезолизумаб [13]. Дизайн испытания NeoTRIP предусматривал в качестве первичной конечной точки изучить бессобытийную 5-летнюю выживаемость (Event-Free Survival, EFS) после рандомизации последнего пациента. На конференции по РМЖ (декабрь 2019 г.) в Сан-Антонио были представлены предварительные результаты, касающиеся только патоморфологического ответа на терапию, как это делается при оценке неоадьювантной химиотерапии.

Средний возраст включенных пациентов равнялся 50 годам (ранжирование от 21 до 79 лет). 49% пациентов имели местно-распространенный ТНРМЖ, 56% имели PD-L1-позитивное заболевание. Только у 13% пациентов не выявлялись метастазы в подмышечных лимфоузлах. Частота полных патоморфологических ответов не отличалась достоверно в изучаемых группах: 43,5% в группе с атезолизумабом против 40,8% в группе получавших одну химиотерапию.

Клинически полный ответ наблюдался у 29% пациентов в группе с атезолизумабом против 26,1% в контрольной группе (с одной химиотерапией). Прогрессирование заболевания наблюдалось у 5,8% против 8,4% пациентов соответственно.

Эти предварительные результаты клинического испытания NeoTRIP были восприняты с некоторым удивлением, т.к. отличались от результатов испытания KEYNOTE-522, которое показало значительную пользу в достижении полного патоморфологического регресса (pCR) у получавших чек-пойнт-ингибитор пембролизумаб безотносительно экспрессии PD-L1 [14, 15].

Известно, что блокада PD-L1 может вызывать стойкие ответы при ТНРМЖ через иммунные механизмы в комбинации с классической химиотерапией. Так, исследование Impassion 130 показало, что добавление атезолизумаба к наб-паклитакселу улучшает как беспрогрессивную, так и общую выживаемость пациентов с PD-L1-позитивным метастатическим ТНРМЖ.

Последующее углубленное исследование в рамках NeoTRIP, включавшее оценку клеточной плотности по промежуточной трепан-биопсии (в ходе неоадьювантного лечения) и выделение иммунообогащенных групп пациентов (PD-L1/IC+) со стромальными и интратуморальными TILs, более точно показало непосредственный эффект одной неоадьювантной химиотерапии (карбоплатин + наб-паклитаксел) и антиPD-L1-иммунотерапии в комбинации с химиотерапией.

Оказалось, что достижение полного патоморфологического регресса (pCR) наблюдалось у 77,7% пациентов с отсутствием опухолевых клеток в промежуточной биопсии против 45,3% при их наличии ($p = 0,023$). Атезолизумаб конвертировал PD-L1-негативные опухоли (45,4%) в позитивные (74,6%). У пациентов, подвергавшихся одной неоадьювантной химиотерапии карбоплатина с наб-паклитакселом, выявлено снижение PD-L1-позитивности с 52,1 до 37,9%. Полный патоморфологический регресс с помощью атезолизумаба был наиболее высоким у пациентов в иммунообогащенной группе PD-L1-позитивных иммунных клеток со стромальными или интратуморальными TILs в сравнении с группой пациентов, получавших одну химиотерапию (86,9% vs 72,0%, $p = 0,02$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Высокая степень лимфоидной инфильтрации CD3+ свидетельствует о более выраженной тенденции к повышению показателей безрецидивной выживаемости ($p = 0,06$).

2. Содержание CD4+Т-лимфоцитов менее 20% свидетельствовало о хорошем прогнозе и высокой 10-летней общей выживаемости (93%). При содержании CD4+ более 20% 10-летняя выживаемость была ниже (82,0%, $p < 0,05$).
3. Выраженная (более 10%) лимфоидная инфильтрация CD8+ увеличивает показатели 10-летней безрецидивной (до 80%) и общей выживаемости (92%) у пациентов с ранним (pT1-N0) PMЖ.
4. Показатели безрецидивной 10-летней выживаемости были выше в группе без экспрессии PD-L1 (70%), чем при наличии экспрессии PD-L1 (41%) ($p = 0,04$).
5. Достижение полного патоморфологического регресса опухоли (pCR) у пациентов с PD-L1+ и высоким уровнем стромальных и внутриопухолевых TILs+ с помощью

неоадьювантной терапии, включающей антиPD-L1 химиотерапию (карбоплатин + наб-паклитаксел), было выше, чем в группе пациентов, получавших одну химиотерапию (86% против 72,0%, $p = 0,021$).

6. Экспрессия FOXP3 при ER+ PMЖ связана со снижением показателя 10-летней общей выживаемости.
7. Аутологичные ДК, нагруженные раково-тестикулярными антигенами, могут рассматриваться в качестве паллиативной дендритной вакцинации у больных метастатическим PMЖ с исчерпанными возможностями стандартного лечения.



Поступила / Received 11.02.2021
Поступила после рецензирования / Revised 04.03.2021
Принята в печать / Accepted 09.03.2021

Список литературы

1. Семиглазов В.В., Криворотко П.В., Донских Р.В., Палтуев Р.М., Семиглазов В.Ф. *Международные рекомендации по лечению раннего рака молочной железы: руководство для врачей*. М.: СИМК; 2020. 232 с.
2. Семиглазов В.Ф., Целуйко А.И., Донских Р.В., Смирнова В.О., Артемьева А.С., Криворотко П.В. Иммунология и иммунотерапия рака молочной железы. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(11):46–51. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/immunologiya_i_immunoterapiya_raka_molochnoy_zhelezy.html.
3. Криворотко П.В., Семиглазов В.В., Дашян Г.А., Донских Р.В., Палтуев Р.М., Семиглазов В.Ф. *Иммунология рака молочной железы*. М.: СИМК; 2019. 204 с.
4. Salgado R., Denkert C., Demaria S., Sirtaine N., Klauschen F., Pruner G. et al. The Evaluation of Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) in Breast Cancer: Recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol*. 2015;26(2):259–271. doi: 10.1093/annonc/mdl450.
5. Emens L.A., Adams S., Barrios C.H., Dieras V.C., Iwata H., Loi S. et al. LBA16 IMpassion130: Final OS Analysis from the Pivotal Phase III Study of Atezolizumab + Nab-Paclitaxel vs Placebo + Nab-Paclitaxel in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Ann Oncol*. 2020;31(54):S1148. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2244.
6. Целуйко А.И., Семиглазов В.Ф., Кудайбергенова А.Г., Артемьева А.С., Смирнова В.О., Аполлонова В.С., Донских Р.В. Некоторые аспекты противоопухолевого иммунитета при раке молочной железы. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(2):6–14. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/nekotorye_aspekty_protivoopukhlevogo_immuniteta_pri_rake_molochnoy_zhelezy.html.
7. West N.R., Kost S.E., Martin S.D., Milne K., Deleeuw R.J., Nelson B.H., Watson P.H. Tumour-Infiltrating FOXP3(+) Lymphocytes Are Associated with Cytotoxic Immune Responses and Good Clinical Outcome in Oestrogen Receptor-Negative Breast Cancer. *Br J Cancer*. 2013;108(1):155–162. doi: 10.1038/bjc.2012.524.
8. Loi S., Drubay D., Adams S., Francis P.A., Joensuu H., Dieci M. et al. Abstract S1-03: Pooled Individual Patient Data Analysis of Stromal Tumor Infiltrating Lymphocytes in Primary Triple Negative Breast Cancer Treated with Anthracycline-Based Chemotherapy. *Cancer Res*. 2016;76(4S). doi: 10.1158/1538-7445.SABCS15-S1-03.
9. Luen S.J., Salgado R., Dieci M.V., Vingiani A., Curigiano G., Gould R.E. et al. Prognostic Implications of Residual Disease Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Residual Cancer Burden in Triple-Negative Breast Cancer Patients after Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Oncol*. 2019;30(2):236–242. doi: 10.1093/annonc/mdy547.
10. Gianni L., Huang C.F., Egle D., Bermejo B., Zamagni C., Thill M. et al. Abstract GS3-04: Pathologic Complete Response (pCR) to Neoadjuvant Treatment with or Without Atezolizumab in Triple Negative, Early High-Risk and Locally Advanced Breast Cancer. NeoTRIPaPDL1 Michelangelo Randomized Study. *Cancer Res*. 2020;80(4S):GS3-04. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS19-GS3-04.
11. Miyashita M., Sasano H., Tamaki K., Hirakawa H., Takahashi Y., Nakagawa S. et al. Prognostic Significance of Tumor-Infiltrating CD8+ and FOXP3+ Lymphocytes in Residual Tumors and Alterations in These Parameters after Neoadjuvant Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer: A Retrospective Multicenter Study. *Breast Cancer Res*. 2015;17(1):124. doi: 10.1186/s13058-015-0632-x.
12. Bianchini G., Pusztai L., Pienkowski T., Im Y.H., Bianchi G.V., Tseng L.M. et al. Immune Modulation of Pathologic Complete Response after Neoadjuvant HER2-Directed Therapies in the NeoSphere Trial. *Ann Oncol*. 2015;26(12):2429–2436. doi: 10.1093/annonc/mdv395.
13. Bianchini G., Huang C., Egle D., Bermejo B., Zamagni C., Yhill M. et al. LBA13 Tumour infiltrating lymphocytes (TILs), PD-L1 expression and their dynamics in the NeoTRIPaPDL1 trial. *Ann Oncol*. 2020;31(4S):S1142–S1215. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2241.
14. Schmid P., Adams S., Rugo H.S., Schneeweiss A., Barrios C.H., Iwata H. et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2108–2121. doi: 10.1056/NEJMoa1809615.
15. Schmid P., Adams S., Rugo H.S., Schneeweiss A., Barrios C.H., Iwata H. et al. IMpassion130: Updated Overall Survival (OS) from a Global, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study of Atezolizumab (Atezo) + Nab-Paclitaxel (nP) in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (TNBC). *J Oncol*. 2019;37(15S):1003. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1003.
1. Semiglazov V.V., Krivorotko P.V., Donskikh R.V., Paltuev R.M., Semiglazov V.F. *International Guidelines for the Treatment of Early Breast Cancer: A Guide for Physicians*. Moscow: SIMK; 2020. 232 p. (In Russ.).
2. Semiglazov V.F., Tseluiko A.I., Donskikh R.V., Smirnova V.O., Artemyeva A.S., Krivorotko P.V. Immunology and Immunotherapy of Breast Cancer. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2020;16(11):46–51. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/immunologiya_i_immunoterapiya_raka_molochnoy_zhelezy.html.
3. Krivorotko P.V., Semiglazov V.V., Dashyan G.A., Donskikh R.V., Paltuev R.M., Semiglazov V.F. *Immunology of Breast Cancer*. Moscow: SIMK; 2019. 204 p. (In Russ.).
4. Salgado R., Denkert C., Demaria S., Sirtaine N., Klauschen F., Pruner G. et al. The Evaluation of Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) in Breast Cancer: Recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol*. 2015;26(2):259–271. doi: 10.1093/annonc/mdl450.
5. Emens L.A., Adams S., Barrios C.H., Dieras V.C., Iwata H., Loi S. et al. LBA16 IMpassion130: Final OS Analysis from the Pivotal Phase III Study of Atezolizumab + Nab-Paclitaxel vs Placebo + Nab-Paclitaxel in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Ann Oncol*. 2020;31(54):S1148. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2244.
6. Tseluiko A.I., Semiglazov V.F., Kudaybergenova A.G., Artemyeva A.S., Smirnova V.O., Apolonova V.S., Donskikh R.V. Some Aspects of Antitumor Immunity in Breast Cancer. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(2):6–14. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/nekotorye_aspekty_protivoopukhlevogo_immuniteta_pri_rake_molochnoy_zhelezy.html.
7. West N.R., Kost S.E., Martin S.D., Milne K., Deleeuw R.J., Nelson B.H., Watson P.H. Tumour-Infiltrating FOXP3(+) Lymphocytes Are Associated with Cytotoxic Immune Responses and Good Clinical Outcome in Oestrogen Receptor-Negative Breast Cancer. *Br J Cancer*. 2013;108(1):155–162. doi: 10.1038/bjc.2012.524.
8. Loi S., Drubay D., Adams S., Francis P.A., Joensuu H., Dieci M. et al. Abstract S1-03: Pooled Individual Patient Data Analysis of Stromal Tumor Infiltrating Lymphocytes in Primary Triple Negative Breast Cancer Treated with Anthracycline-Based Chemotherapy. *Cancer Res*. 2016;76(4S). doi: 10.1158/1538-7445.SABCS15-S1-03.
9. Luen S.J., Salgado R., Dieci M.V., Vingiani A., Curigiano G., Gould R.E. et al. Prognostic Implications of Residual Disease Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Residual Cancer Burden in Triple-Negative Breast Cancer Patients after Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Oncol*. 2019;30(2):236–242. doi: 10.1093/annonc/mdy547.

10. Gianni L., Huang C.F., Egle D., Bermejo B., Zamagni C., Thill M. et al. Abstract GS3-04: Pathologic Complete Response (pCR) to Neoadjuvant Treatment with or Without Atezolizumab in Triple Negative, Early High-Risk and Locally Advanced Breast Cancer. NeoTRIPaPDL1 Michelangelo Randomized Study. *Cancer Res.* 2020;80(4S):GS3-04. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS19-GS3-04.
11. Miyashita M., Sasano H., Tamaki K., Hirakawa H., Takahashi Y., Nakagawa S. et al. Prognostic Significance of Tumor-Infiltrating CD8+ and FOXP3+ Lymphocytes in Residual Tumors and Alterations in These Parameters after Neoadjuvant Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer: A Retrospective Multicenter Study. *Breast Cancer Res.* 2015;17(1):124. doi: 10.1186/s13058-015-0632-x.
12. Bianchini G., Pusztai L., Pienkowski T., Im Y.H., Bianchi G.V., Tseng L.M. et al. Immune Modulation of Pathologic Complete Response after Neoadjuvant HER2-Directed Therapies in the NeoSphere Trial. *Ann Oncol.* 2015;26(12):2429–2436. doi: 10.1093/annonc/mdv395.
13. Bianchini G., Huang C., Egle D., Bermejo B., Zamagni C., Yhill M. et al. LBA13 Tumour infiltrating lymphocytes (TILs), PD-L1 expression and their dynamics in the NeoTRIPaPDL1 trial. *Ann Oncol.* 2020;31(4S):S1142–S1215. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2241.
14. Schmid P., Adams S., Rugo H.S., Schneeweiss A., Barrios C.H., Iwata H. et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2108–2121. doi: 10.1056/NEJMoa1809615.
15. Schmid P., Adams S., Rugo H.S., Schneeweiss A., Barrios C.H., Iwata H. et al. IMpassion130: Updated Overall Survival (OS) from a Global, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study of Atezolizumab (Atezo) + Nab-Paclitaxel (nP) in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (TNBC). *J Oncol.* 2019;37(15S):1003. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1003.

Информация об авторах:

Семиглазов Владимир Федорович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий научным отделом отделом опухолей репродуктивной системы, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; профессор кафедры онкологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID: 0000-0003-0077-9619; vsemiglazov@mail.ru

Целуйко Андрей Игоревич, врач-онколог клинко-диагностического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0001-8384-5786; tselalex@rambler.ru

Балдуева Ирина Александровна, д.м.н., руководитель отдела онкоиммунологии, ведущий научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID: 0000-0002-7472-4613; biahome@mail.ru

Нехаева Татьяна Леонидовна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела онкоиммунологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0002-7826-4861; nehaevat151274@mail.ru

Артемяева Анна Сергеевна, к.м.н., руководитель научной лаборатории морфологии опухолей, заведующая патологоанатомическим отделением с прозектурой, доцент отдела учебно-методической работы, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0002-2948-397X; oinochoya@gmail.com

Кудайбергенова Асель Галимовна, к.м.н., старший научный сотрудник научной лаборатории морфологии опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0001-7797-088X; asel1972@mail.ru

Проценко Светлана Анатольевна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии и инновационных технологий, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0002-5026-0009; s.protsenko@list.ru

Новик Алексей Викторович, к.м.н., врач-онколог, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0002-2430-4709; anovik@list.ru

Семиглазов Владислав Владимирович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой онкологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID: 0000-0002-8825-5221; ssemiglazov@mail.ru

Донских Роман Владимирович, к.м.н., врач-онколог, заместитель главного врача по медицинской части, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0002-9391-5327

Семиглазова Татьяна Юрьевна, д.м.н., заведующая отделом, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0002-4305-6691; tsemiglazova@mail.ru

Песоцкий Роман Сергеевич, врач-онколог, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0002-2573-2211; shipmeback@gmail.com

Аполлонова Вера Сергеевна, врач-онколог клинко-диагностического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; ORCID: 0000-0002-8196-9766; vsapolloнова@mail.ru

Криворотко Пётр Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник, доцент, заведующий отделением опухолей молочной железы, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; профессор кафедры, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID: 0000-0002-4898-9159; dr.krivorotko@mail.ru

Беляев Алексей Михайлович, д.м.н., профессор, директор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; профессор кафедры, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; ORCID: 0000-0001-5580-4821; oncl@rion.spb.ru

Information about the authors:

Vladimir F. Semiglazov, Corr. Member of the RAS, Dr. Sci. (Med), Professor, Head of the Reproductive System Tumors Research Department, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; Professor of the Department of Oncology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; ORCID: 0000-0003-0077-9619; vsemiglazov@mail.ru

Andrei I. Tseluiko, Oncologist at the Clinical and Diagnostic Department, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0001-8384-5786; tselalex@rambler.ru

Irina A. Baldueva, Dr. Sci. (Med), Head of the Department of Oncoimmunology, Leading Researcher, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; Associate Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; ORCID: 0000-0002-7472-4613; biahome@mail.ru

Tatyana L. Nekhaeva, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Oncoimmunology, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-7826-4861; nehaevat151274@mail.ru

Anna S. Artemyeva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Tumour Morphology Research Laboratory, Head of the Department of Pathology with a Dissecting Room, Associate Professor of the Department of Teaching and Learning, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-2948-397X; oinochaya@gmail.com

Asel G. Kudaybergenova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Tumour Morphology Research Laboratory, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0001-7797-088X; asel1972@mail.ru

Svetlana A. Protsenko, Dr. Sci. (Med), Head of the Department of Chemotherapy and Innovative Technologies, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-5026-0009; s.protsenko@list.ru

Aleksey V. Novik, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-2430-4709; anovik@list.ru

Vladislav V. Semiglazov, Dr. Sci. (Med), Associate Professor, Head of the Department of Oncology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; ORCID: 0000-0002-8825-5221; ssemiglazov@mail.ru

Roman V. Donskikh, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Deputy Chief Medical Officer, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-9391-5327

Tatiana Yu. Semiglazova, Dr. Sci. (Med), Head of the Department, Leading Researcher of the Department of Innovative Methods in Therapeutic Oncology and Rehabilitation, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-4305-6691; tsemiglazova@mail.ru

Roman S. Pesotsky, Oncologist, Postgraduate student, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-2573-2211; shipmeback@gmail.com

Vera S. Apollonova, Oncologist of the Clinicodiagnostic Department, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; ORCID: 0000-0002-8196-9766; vsapollonova@mail.ru

Petr V. Krivorotko, Dr. Sci. (Med), Leading Researcher, Associate Professor, Head of the Department of Mammary Tumours, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; Professor of the Department, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; ORCID: 0000-0002-4898-9159; dr.krivorotko@mail.ru

Aleksey M. Belyaev, Dr. Sci. (Med), Professor, Director, Petrov National Medical Cancer Research Centre; 68, Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, St Petersburg, 197758, Russia; Professor, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; ORCID: 0000-0001-5580-4821; oncl@rion.spb.ru