

Обзор

Иммунотерапия в комбинации с химиотерапией при раке молочной железы с тройным негативным фенотипом – первая «таргетная» терапия, но только для «таргетной» популяции

К.С. Гречухина✉, Л.Г. Жукова

ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова», Москва, Россия

✉dr.grechukhina@gmail.com

Аннотация

До последнего времени единственным вариантом системной терапии при раке молочной железы (РМЖ) с тройным негативным фенотипом (тройной негативный РМЖ – ТНРМЖ) являлась химиотерапия, причем единый стандарт лечения метастатических форм так и не определен, поэтому подход к лечению остается на усмотрение врача и является эмпирическим, заключааясь в искусном подборе различных комбинаций препаратов. ТНРМЖ печально известен как наименее прогностически благоприятный подтип. Отсутствие при данном виде опухоли экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона и амплификации гена HER2 делало невозможным применение таргетной терапии, определяющей успехи в лечении люминальных и HER2-позитивного подтипов РМЖ. Полученные данные о потенциальной иммуногенности опухоли при ТНРМЖ позволили начать изучение эффективности иммунотерапии и при этом виде рака. Международное клиническое исследование Impassion130 не только положило основу развития этого направления в лечении ТНРМЖ, но и позволило определить выигрывающую («таргетную») популяцию больных в отношении одной из самых главных целей нашей терапии – общей выживаемости, увеличение которой так важно для пациенток с этим подтипом РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, тройной негативный фенотип, иммунотерапия, PD-L1.

Для цитирования: Гречухина К.С., Жукова Л.Г. Иммунотерапия в комбинации с химиотерапией при раке молочной железы с тройным негативным фенотипом – первая «таргетная» терапия, но только для «таргетной» популяции. Современная Онкология. 2019; 21 (3): 33–37. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190655

Review

Immunotherapy in combination with chemotherapy in triple-negative breast cancer – the first “target” therapy for the “target” patients’ population

Katerina S. Grechukhina✉, Ludmila G. Zhukova

Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

✉dr.grechukhina@gmail.com

Abstract

The only option of systemic therapy for triple-negative breast cancer (TNBC) was cytotoxic chemotherapy until recently, moreover the unitary standard of care for metastatic forms was not strictly defined. That is why paradigm of the treatment remains at the discretion of the doctor and it is empirical, consisting of precise combination of drugs. TNBC is infamous as the worst prognostic subtype. The absence of estrogen and progesterone receptors expression and HER2 amplification in this subtype of tumors made the usage of target therapy impossible, which is essential for successful treatment of luminal and HER2 positive breast cancer subtypes. The data about potential immunogenicity of tumor in TNBC launched the investigation of immunotherapy efficacy in this subtype of breast cancer. International clinical trial Impassion130 has not only created the basis in this field of TNBC treatment but also identified and determined the “benefiters”-cohort of patients concerning one of the most important goals – improving overall survival, that is so significant for patients with this subtype of breast cancer.

Key words: breast cancer, triple-negative, immunotherapy, PD-L1.

For citation: Grechukhina K.S., Zhukova L.G. Immunotherapy in combination with chemotherapy in triple-negative breast cancer – the first “target” therapy for the “target” patients’ population. Journal of Modern Oncology. 2019; 21 (3): 33–37. DOI: 10.26442/18151434.2019.3.190655

Введение

РМЖ с тройным негативным фенотипом – молекулярный подтип рака молочной железы (РМЖ), который характеризуется отсутствием экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона на поверхности опухолевых клеток и отсутствием амплификации или гиперэкспрессии гена *ERBB2* (*HER2*). На долю тройного негативного РМЖ (ТНРМЖ) приходится 15–20% всех случаев РМЖ. Этот молекулярный подтип характеризуется ранним дебютом, агрессивным клиническим течением и неблагоприятным прогнозом в сравнении с люминальными и *HER2*-позитивными подтипами РМЖ [1].

Это связано с тем, что как для люминальных, так и для *HER2*-позитивного подтипов, существуют таргетные препараты, которые могут прицельно воздействовать на «мишень» как на основное звено канцерогенеза. На сегодняшний день так и не удалось найти подходящую молекулярную мишень для ТНРМЖ, которая позволила бы стать точкой приложения таргетной терапии. Однако в сравнении с другими подтипами РМЖ ТНРМЖ остается наиболее чувствительным к химиотерапии (ХТ), несмотря на неблагоприятный прогноз в общем [2].

Единых стандартов при выборе схемы лечения нет ни в одних клинических рекомендациях – ни в российских (RUSSCO), ни в европейских (ESMO), ни в американских (ASCO, NCCN). Именно поэтому лечение метастатического ТНРМЖ (мТНРМЖ) – подход исключительно творческий, который заключается в искусном подборе различных комбинаций химиотерапевтических агентов, причем эмпирическим.

Век иммуноонкологии

Последние 10 лет в онкологии можно считать вехой иммуноонкологии. Большое развитие получила особая группа иммунотерапевтических препаратов, так называемых ингибиторов контрольных точек иммунитета. Белки «контрольных точек» экспрессируются на нормальных клетках, иммунокомпетентных клетках хозяина и лимфоцитах в частности. Когда Т-лимфоцит распознает через белковый рецептор (например, PD-1) клетку с комплементарным ему лигандом (например, PD-L1), такая клетка ускользает из-под иммунного надзора, поскольку Т-лимфоцит подвергается инактивации. Соответственно, при нарушенном распознавании клетки через PD-1/PD-L1 Т-лимфоцит активизируется и клетка подвергается элиминации. В норме PD-1 служит для защиты нормальных клеток от аутоиммунной реакции в условиях инфекции или воспаления. В современной иммунотерапии используются как анти-PD-1-препараты, так и анти-PD-L1, они направлены на остановку ускользания опухолевых клеток от иммунологического надзора. К группе анти-PD-1 относятся такие препараты, как ниволумаб, пембролизумаб, а к анти-PD-L1 – атезолизумаб и дурвалумаб. В целом ряде исследований было показано, что экспрессия PD-L1 может являться предиктором ответа на иммунотерапию как анти-PD-1-агентами, так и анти-PD-L1-препаратами (S. Patel и соавт., G. Gibney и соавт.) [3, 4]. Наиболее ярко последнее было продемонстрировано при мелкоклеточном раке легкого [5].

Накопленный за последнее десятилетие опыт показывает, что крайне важную роль в потенциальном ответе на иммунотерапию играют так называемые инфильтрирующие опухоль лимфоциты (tumor-infiltrating lymphocytes – TILs) [6, 7]. Инфильтрация опухоли лимфоцитами происходит на заключительных этапах иммунного цикла.

TILs представляют собой гетерогенную группу, в которую входят как Т-лимфоциты, так и другие иммунокомпетентные клетки: макрофаги, естественные киллеры, дендритные клетки. C. Gu-Trantien и соавт. показали, что в составе лейкоцитов примерно 75% приходится на Т-лимфоциты, менее 20% – на В-лимфоциты, менее 10% – на моноциты, а наименьшее число приходится на естественные киллеры – менее 5% [8].

Наибольший интерес представляет собой субпопуляция Т-киллеров, CD8+ Т-лимфоцитов, поскольку именно они берут на себя основную часть противоопухолевого иммунного ответа. Т-киллеры способны распознавать антигены, которые презентуются на поверхности опухолевых клеток

в составе главного комплекса гистосовместимости I класса, и осуществлять элиминацию опухолевых клеток посредством выработки перфоринов и грамзинов В [9]. H. Ali и соавт. и M. Miyashita и соавт. показали, что инфильтрация опухоли именно этим типом лимфоцитов ассоциируется с лучшей выживаемостью [10, 11].

Интенсивность инфильтрации опухоли лимфоцитами оценивается количеством TILs, которое, как правило, производится с помощью иммуногистохимического исследования, что доступно для практически каждой патоморфологической лаборатории.

Как уже говорилось выше, интенсивность инфильтрации опухоли лимфоцитами обладает крайне важным прогностическим значением, что и показали S. Adams и соавт. в своем метаанализе исследований ECOG 2197 и ECOG 1199 при медиане времени наблюдения 10,6 года [12]. Увеличение количества TILs на 10% приводило к значительному снижению относительного риска (ОР) прогрессирования на 18% (при $p=0,04$) и к снижению ОР смерти на 19% ($p=0,01$).

S. Loi и соавт. [13] в метаанализе 9 исследований, включившем данные о 2148 больных с ранним ТНРМЖ в возрасте от 22 до 85 лет (только 33% из них не имели метастазов в регионарных лимфоузлах), показали, что частота выявления TILs составляет 23%. Выраженность инфильтрации стромы опухоли лимфоцитами была достоверно ниже у более пожилых больных ($p=0,001$) с большим размером опухоли ($p=0,01$) и числом пораженных лимфоузлов ($p=0,02$) при меньшей степени злокачественности опухоли ($p=0,001$). Увеличение TILs на каждые 10% транслировалось в снижение ОР рецидива инвазивного РМЖ на 13% (отношение рисков 0,87, 95% доверительный интервал 0,83–0,91), выживаемости без отдаленных метастазов – на 17% (отношение рисков 0,83, 95% доверительный интервал 0,79–0,88) и общей выживаемости (ОВ) – на 16% (отношение рисков 0,84, 95% доверительный интервал 0,79–0,89). У больных без пораженных лимфоузлов при TILs > 30% 3-летняя выживаемость без инвазивного РМЖ составила 92%, выживаемость без отдаленных метастазов – 97%, а ОВ – 99%.

Полученные результаты прогностического влияния уровня TILs при раннем ТНРМЖ позволили внести этот фактор в клиничко-патологическую прогностическую модель (www.tilsinbreastcancer.org).

Не стоит сбрасывать со счетов и крайне важное значение ХТ в регуляции иммунного ответа. B. Ruffel и соавт. показали, что до начала ХТ CD-8+ Т-лимфоциты находятся в «спящем», неактивном режиме, и их активация наступает лишь в процессе применения цитотоксических агентов [14]. При этом количество TILs после проведения ХТ коррелирует с прогнозом [15].

В отличие от других солидных опухолей (например, мелкоклеточного рака легкого, меланомы, колоректального рака) исторически РМЖ не считался высокоиммуногенным. Однако при более детальном анализе оказалось, что по крайней мере два молекулярных подтипа с высокой пролиферативной активностью обладают определенным потенциалом с точки зрения приложения иммунотерапии: ТНРМЖ и *HER2*-позитивный РМЖ. Накоплены данные о роли иммунной системы в развитии и течении ТНРМЖ, а экспрессия PD-L1 на иммунных клетках при ТНРМЖ по разным оценкам колеблется в пределах 40–65% [16–19].

При различных молекулярно-биологических подтипах РМЖ степень инфильтрации опухоли иммунокомпетентными клетками различается. Среди пациенток с ТНРМЖ чаще, чем при других подтипах, наблюдается более выраженная инфильтрация опухоли Т-клетками. В результате исследований по оценке экспрессии PD-1 на TILs и PD-L1 на опухолевых клетках РМЖ оказалось, что повышенная экспрессия как PD-1, так и PD-L1 встречается значительно чаще именно при ТНРМЖ, чем при других подтипах [20]. При этом экспрессия PD-1 на TILs вовсе не означает обязательную экспрессию PD-L1 на опухолевых клетках. Так, например, L. Emens и соавт. показали на примере 116 образцов ТНРМЖ, что PD-1 экспрессируется на 50% TILs, PD-L1 – на 45% опухолевых клеток, а сочетанная экспрессия определялась лишь в 29% случаев [21].

Рис. 1. Медиана наблюдения 12,9 мес. ВБП в популяции больных ИТТ.
Fig. 1. Median follow-up 12.9 months. Progression-free survival (PFS) in the ITT population.

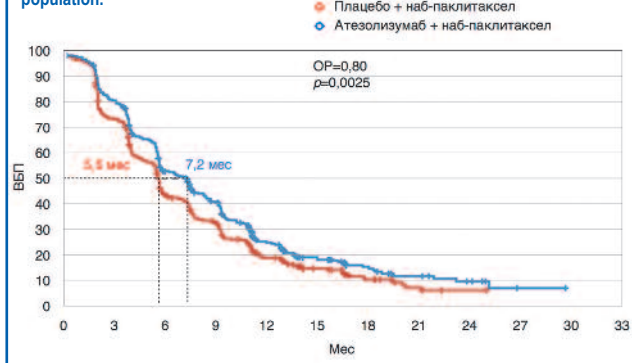
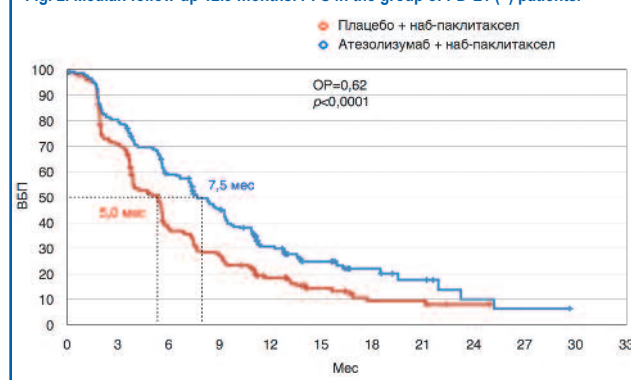


Рис. 2. Медиана наблюдения 12,9 мес. ВБП в группе PD-L1(+) пациентов.
Fig. 2. Median follow-up 12.9 months. PFS in the group of PD-L1(+) patients.



Значение иммунотерапии для ТНРМЖ

Накопленные данные позволили рассмотреть возможность иммунотерапевтического подхода в качестве лечения пациенток с ТНРМЖ. Впервые важная роль противоопухолевого иммунитета при ТНРМЖ была продемонстрирована именно на примере раннего ТНРМЖ [22].

Принимая во внимание, что наиболее острой проблемой для тройного негативного подтипа остается поиск эффективных опций при метастатической болезни, был проведен ряд клинических исследований, которые пытались найти ответы на такие вопросы, как: эффективна ли иммунотерапия при ТНРМЖ? В какой линии применять иммунотерапию? Применять ли ее в монорежиме или в комбинации с каким-либо химиотерапевтическим или таргетным агентом? Каковы предикторы ответа?

В попытках найти ответы на эти вопросы было проведено исследование Ib фазы Keynote-012, в котором исследовались эффективность и безопасность применения анти-PD-1-препарата пембролизумаба у пациенток с мТНРМЖ [23]. С одной стороны, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила только 1,9 мес, при этом порог ВБП в 6 мес перешагнули 24,4% пациенток. Медиана ОВ составила 11,2 мес, порог ОВ в 6 мес при этом пережили 66,7% пациенток, а 12 мес – 43,1%.

Эффективность анти-PD-L1-агента атезолизумаба изучалась в исследовании Ia фазы [24]. Изначально в это исследование планировалось включить только пациенток с повышенной экспрессией PD-L1, однако впоследствии в него включили пациенток с любым PD-L1-статусом. Таким образом, из 115 пациенток с мТНРМЖ 63% пациенток были PD-L1(+), 33% – PD-L1(-) и еще 4% были с неизвестным PD-L1-статусом. Большинство пациенток были предлеченными и получили в среднем 7 линий лечения по поводу мТНРМЖ. Лишь малая часть (17%) пациенток получили атезолизумаб в качестве первой линии лечения метастатической болезни. При анализе результатов оказалось, что частота объективного ответа составила 10%, при этом в группе PD-L1(+) пациенток она насчитывала 13%, а в группе PD-L1(-) пациенток – 5%. При медиане наблюдения в 15,2 мес медиана ОВ составила 9,3 мес. При этом на момент достижения 12 мес наблюдения были живы 41% пациенток. Возможно, эта цифра не поражает своей величиной, но в данном случае крайне важной является длительность ответа: пациентки, у которых развился частичный или полный ответ на терапию, поддерживали его на протяжении 2–3 лет [25].

IMpassion130 меняет расстановку сил

Самым важным исследованием, открывшим регистрационный путь для иммунотерапии в ТНРМЖ, стало IMpassion130 [26]. В этом двойном слепом исследовании III фазы изучалась эффективность комбинации атезолизумаба и наб-паклитаксела в сравнении с комбинацией плацебо и наб-паклитаксела при местно-рецидивирующем ТНРМЖ или мТНРМЖ. В качестве химиотерапевтического агента был выбран наб-паклитаксел, так как в отличие от любого другого цитостатика не требует премедикации дексаметазоном, который обладает иммуносупрессивным

действием и может вносить коррективы в активность атезолизумаба.

В исследование были включены 902 пациентки, которые не получали цитостатической терапии по поводу метастатической болезни. Средний возраст женщин составил 55–56 лет. 37% пациенток составляли первично метастатические, в то время как у 60% было зарегистрировано прогрессирование после ранее проведенного неoadъювантного и/или адъювантного лечения. Экспрессия PD-L1 на иммунных клетках не менее 1% определялась у 41% пациенток.

Пациентки были рандомизированы в равном соотношении 1:1 в две группы. Обе группы были хорошо сбалансированы. Первая группа получала следующий режим лечения: атезолизумаб 840 мг в дни 1 и 15 + наб-паклитаксел 100 мг/м² в дни 1, 8, 15, каждые 4 нед. Вторая группа пациенток получала наб-паклитаксел в том же режиме + плацебо в режиме атезолизумаба. Лечение проводилось до прогрессирования или проявления признаков непереносимой токсичности.

Первичной конечной точкой исследования были определены ВБП и ОВ как во всей популяции (intent-to-treat – ИТТ), так и отдельно в популяции пациентов PD-L1(+).

Первый запланированный анализ был проведен при медиане наблюдения в 12,9 мес. Медиана ВБП в популяции ИТТ в группе пациенток с добавлением атезолизумаба статистически значимо превышала таковую в группе, получавшей только ХТ (7,2 мес против 5,5 мес; отношение рисков 0,80, $p=0,0025$). Таким образом, добавление атезолизумаба позволило снизить риск прогрессирования на 20% по сравнению с группой, получавшей плацебо (рис. 1).

Стоит обратить внимание на то, что в популяции PD-L1(+) пациенток разница была еще более значимой: 7,5 мес против 5 мес; отношение рисков 0,62; $p<0,0001$ (рис. 2).

Невозможно не отметить разницу в частоте объективных ответов: в группе атезолизумаба она составила на 16% больше, чем в контрольной (59% против 43%). При этом наиболее показательно изменялась частота полного ответа: 10% против 1%. Иными словами, добавление атезолизумаба позволяет увеличить частоту полного ответа в 10 раз в сравнении с ХТ.

Анализ ОВ, на первый взгляд, не представляет особенного интереса – в общей популяции пациенток разница в ОВ не являлась статистически значимой: 21,3 мес против 17,6 мес в группах с атезолизумабом и без него соответственно; отношение рисков 0,84; $p=0,0840$ (рис. 3).

Но при подгрупповом анализе в популяции PD-L1 пациенток разница в медиане ОВ в группе с добавлением атезолизумаба и в группе плацебо достигла статистической значимости: 25,0 мес против 15,5 мес; $OR\ 0,62; p=0,0035$ (рис. 4).

Более того, частота объективного ответа была также выше в группе атезолизумаба как в общей ИТТ популяции (56% против 46%), так и в PD-L1(+) популяции (59% против 43%). Добавление атезолизумаба позволило также достичь и более высокой частоты полных ответов: 7% против 2% в популяции ИТТ, 10% против 1% в группах PD-L1(+).

Особый интерес представлял профиль токсичности при добавлении атезолизумаба, поскольку иммунотерапевтические агенты, как правило, ответственны за развитие так называемых иммуноопосредованных нежелательных яв-

Рис. 3. Медиана наблюдения 12,9 мес. ОВ в популяции больных ИТТ [26].
Fig. 3. Median follow-up 12.9 months. Overall survival (OS) in the ITT population [26].

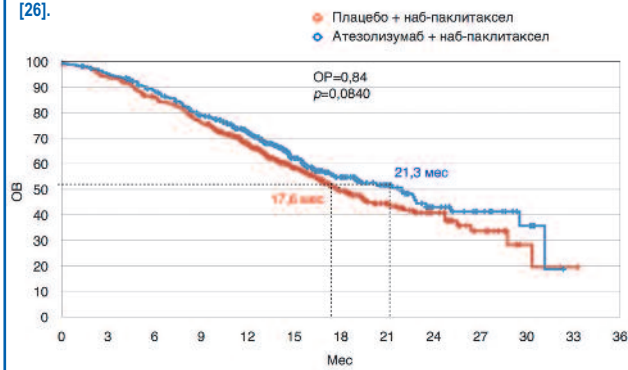


Рис. 5. Обновленные данные по ОВ в популяции больных ИТТ [27].
Fig. 5. Updated data on OS in the ITT population [27].

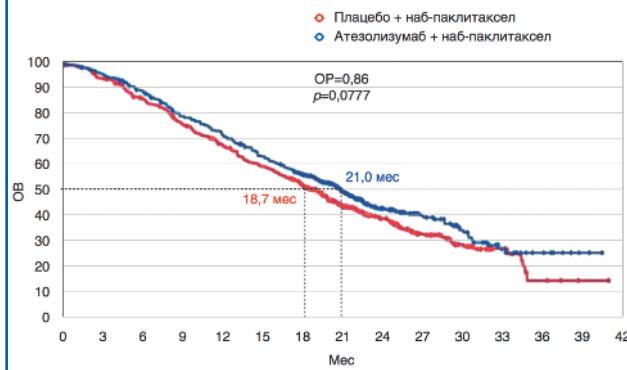


Рис. 4. Медиана наблюдения 12,9 мес. ОВ в группе PD-L1(+) пациентов [26].
Fig. 4. Median follow-up 12.9 months. OS in the group of PD-L1 (+) patients [26].

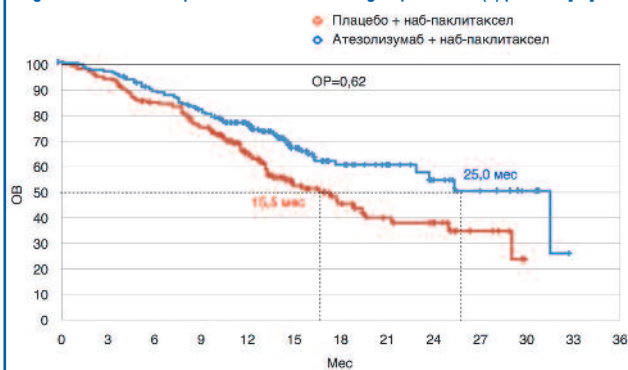
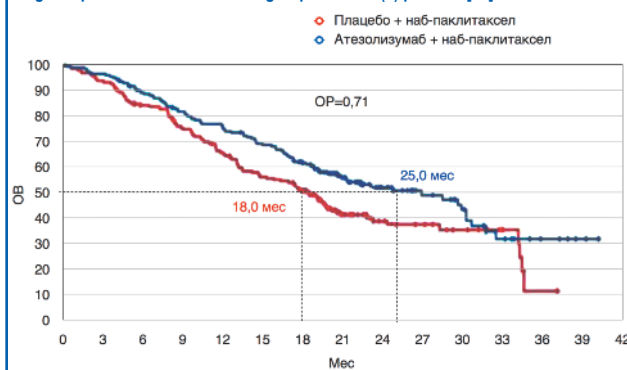


Рис. 6. Обновленные данные по ОВ в группе PD-L1(+) пациентов [27].
Fig. 6. Updated data on OS in the group of PD-L1 (+) patients [27].



ний. В Impassion130 нежелательные явления в большинстве своем проявлялись вследствие ХТ и не различались значительно между двумя группами. Примечательно, что иммуноопосредованные нежелательные явления, характерные для ингибиторов контрольных точек иммунитета, при данной комбинации встречались редко. Самым частым из них был гипотиреоз – 17,3% в группе атезолизумаба против 4,3% в группе плацебо.

На конференции ASCO 2019 г. были доложены обновленные результаты Impassion130 при медиане наблюдения 18 мес [27]. Согласно представленным данным, медиана ОВ составила 21,0 мес в группе с атезолизумабом и 18,7 мес без него в популяции ИТТ (отношение рисков 0,86; $p=0,0777$); рис. 5.

В группе PD-L1(+) пациенток обновленные данные выглядели следующим образом: 25,0 мес в группе с иммунотерапией и 18,0 без нее (отношение рисков 0,71). Таким образом, разница в медиане ОВ в конкретной группе пациенток с экспрессией PD-L1 составила 7 мес (рис. 6).

Заключение

Возвращаясь к результатам исследования Impassion130, интересно отметить, что у большинства пациенток, у которых отмечался позитивный уровень экспрессии PD-L1 на иммунных клетках, отмечалась также экспрессия и на опухолевых клетках [28].

При этом PD-L1 экспрессия на иммунных клетках коррелировала с числом CD8+ Т-лимфоцитов. Оба фактора в совокупности ассоциировались с увеличением медианы ОВ и безрецидивной выживаемости.

Результаты этого исследования позволили одобрить к применению и зарегистрировать комбинацию атезолизумаба с наб-паклитакселом в 1-й линии лечения при местнорезидивирующем ТНРМЖ или мТНРМЖ при наличии экспрессии PD-L1 не менее 1% на иммунокомпетентных клетках, инфильтрирующих ткань опухоли.

Возможно, полученные данные не являются столь впечатляющими, как достижения в других подтипах РМЖ, однако, как уже было сказано, ТНРМЖ был и остается наиболее

агрессивным подтипом, для которого до последнего времени единственным вариантом терапии являлась ХТ, и достижение таких результатов является своего рода прорывом. Ключевой вывод, который, на наш взгляд, стоит сделать из исследования Impassion130, – важно правильно выбирать подгруппу пациенток, которые могут выиграть от применения иммунотерапии. Из результатов исследования становится очевидно, что экспрессия PD-L1 является благоприятным предиктором ответа на атезолизумаб. Однако также возникает и ряд вопросов. Как именно оценивать экспрессию PD-L1? Нужно ли оценивать PD-L1 на иммунных или опухолевых клетках? Является ли именно наб-паклитаксел идеальным компаньоном к применению ингибиторов контрольных точек иммунитета? На эти и многие другие вопросы позволят ответить новые клинические исследования, которые уже проводятся или только запланированы.

Учитывая, что пациенты с PD-L1(-) опухолями все еще могут выигрывать от назначения ингибиторов контрольных точек иммунитета, экспрессия PD-L1 должна использоваться скорее для выделения подгруппы пациентов, которые с большей вероятностью получат больше пользы от назначения этих препаратов, чем для того, чтобы отвергать данный вид лечения у пациенток [29].

Возможно, нам нужно больше потенциальных биомаркеров (помимо оценки экспрессии PD-L1 и количества TILs), которые помогли бы предсказывать эффективность иммунотерапии у пациенток с ТНРМЖ, например генетический портрет, уровень мутационной нагрузки опухоли, микросателлитная нестабильность и мутации в генах репарации ДНК.

Очень важно выбрать именно ту группу пациенток, которая может выиграть от назначения иммунотерапии. Отыскав такую когорту пациенток, мы можем значимо продлить их жизнь и рассчитывать на стойкий и длительный ответ [30].

Длительное время при РМЖ с тройным негативным фенотипом единственным вариантом системной терапии оставалась ХТ, назначение которой носило эмпирический характер. ОВ больных с мТНРМЖ составляла немногим более 18 мес. Результаты же исследования Impassion130 демонстрируют нам возможность перешагнуть 2-годовой порог жиз-

ни для этих пациентов, при этом позволяют нам не только выделить «таргетную» популяцию [больные с PD-L1(+) опухолками], но и получить в арсенал «таргетный» вариант терапии – комбинацию атезолизумаба с наб-паклитакселом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Garrido-Castro AC, Lin NU, Polyak K. Insights into molecular classifications of triple-negative breast cancer: improving patient selection for treatment. *Cancer Discov* 2019; 9 (2): 176–98.
2. Carey L, Dees E, Sawyer L et al. The triple-negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2329–334.
3. Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy. *Mol Cancer Ther* 2015; 14: 847–56.
4. Gibney GT, Weiner LM, Atkins MB. Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor-based immunotherapy. *Lancet Oncol* 2016; 17: e542–51.
5. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson A et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1823–3.
6. Criscitiello C, Esposito A, Trapani D et al. Prognostic and predictive value of tumor infiltrating lymphocytes in early breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2016; 50: 205–7.
7. Loi S, Drubay D, Adams S et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and prognosis: a pooled individual patient analysis of early-stage triple-negative breast cancers. *J Clin Oncol* 2019; 37 (7): 559–69.
8. Gu-Trantien C, Loi S, Garaud S et al. CD4⁺ follicular helper T cell infiltration predicts breast cancer survival. *J Clin Invest* 2013; 123 (7): 2873–92.
9. Melichar B, Studentova H, Kalabova H et al. Predictive and Prognostic Significance of Tumor-infiltrating Lymphocytes in Patients with Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Systemic Therapy. *Anticancer Res March* 2014; 34 (3): 1115–25.
10. Ali H, Provenzano E, Dawson S et al. Association between CD8⁺ T-cell infiltration and breast cancer survival in 12 439 patients. *Ann Oncol* 2014; 25 (8): 1536–43.
11. Miyashita M, Sasano H, Tamaki K 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: 124.
12. Adams S, Gray R, Demaria S et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *J Clin Oncol* 2014; 32 (27): 2959–66.
13. Loi S, Drubay D, Adams S et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Prognosis: A Pooled Individual Patient Analysis of Early-Stage Triple-Negative Breast Cancers. *J Clin Oncol* 2019; 37: 559–69.
14. Ruffel B, Au A, Rugo H et al. Leukocyte composition of human breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: 2796–801.
15. Andre F, Dieci M, Dubsky P et al. Molecular pathways: involvement of immune pathways in the therapeutic response and outcome in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19 (1): 28–33.
16. Beckers RK, Selinger CI, Vilain R et al. Programmed death ligand 1 expression in triple-negative breast cancer is associated with tumour-infiltrating lymphocytes and improved outcome. *Histopathology* 2016; 69: 25–34.
17. Mittendorf EA, Philips AV, Meric-Bernstam F et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer. *Cancer Immunol Res* 2014; 2: 361–70.
18. Cimino-Mathews A, Thompson E, Taube JM et al. PD-L1 (B7-H1) expression and the immune tumor microenvironment in primary and metastatic breast carcinomas. *Hum Pathol* 2016; 47: 52–63.
19. Kwa MJ, Adams S. Checkpoint inhibitors in triple-negative breast cancer (TNBC): where to go from here. *Cancer* 2018; 124: 2086–103.
20. Marra A, Viale G, Curigliano G. Recent advances in triple negative breast cancer: the immunotherapy era. *BMC Med* 2019; 17 (1): 90.
21. Emens L, Braiteh F, Cassier P et al. Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A leads to clinical activity in patients with metastatic triple-negative breast cancer. Presented at San Antonio Breast Cancer Symposium. December 9–13, 2014. San Antonio, TX.
22. Loi S. Host Antitumor Immunity Plays a Role in the Survival of Patients With Newly Diagnosed Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32 (27): 2935–7.
23. Nanda R, Chow L, Dees E et al. A phase Ib study of pembrolizumab (MK-3475) in patients with advanced triple-negative breast cancer. 2014; San Antonio, TX: 2014 San Antonio Breast Cancer Symposium.
24. Emens L, Braiteh F, Cassier P et al. Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A leads to clinical activity in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer Res* 2015; 75 (Suppl. 9): abstr PD1–6.
25. Emens L. Breast Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes. *Clin Cancer Res* 2018; 24 (3): 511–20.
26. Schmid P, Adams S, Rugo HS et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2108–21.
27. Schmid P, Adams S, Rugo 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 (mTNBC). *J Clin Oncol* 2019; 27 (suppl; abstr 1003).
28. Emens L, Loi S, Rugo H et al. Abstract GS1-04: IMpassion130: efficacy in immune biomarker subgroups from the global, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of atezolizumab + nab-paclitaxel in patients with treatment-naïve, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer Res* 2019; 79: GS1–04.
29. Ribas A, Hu-Lieskova S. What does PD-L1 positive or negative mean? *J Exp Med* 2016; 213: 2835–40.
30. Schmidt P, Cruz C, Braiteh F et al. Abstract 2986: Atezolizumab in metastatic TNBC (mTNBC): Long-term clinical outcomes and biomarker analyses. *Cancer Res* 2017 (77; 13 Suppl.): 2986.

Информация об авторах / Information about the authors

Гречухина Катерина Сергеевна – мл. науч. сотр. отд-ния химиотерапии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: dr.grechukhina@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0616-5477>

Жукова Людмила Григорьевна – д-р мед. наук, проф. РАН, зам. дир. по онкологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>

Katerina S. Grechukhina – Junior Researcher, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: dr.grechukhina@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0616-5477>

Ludmila G. Zhukova – D. Sci. (Med.), Professor of RAS, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2019