

Иммунологические предикторы терапевтической эффективности атезолизумаба в комбинации с наб-паклитакселом при метастатическом трижды негативном раке молочной железы: пилотное многоцентровое ретроспективное ассоциативное исследование

А.Ю. Калинин^{✉1}, Н.О. Попова¹, А.А. Гофман², И.С. Усольцева^{3,4}, В.М. Перельмутер¹, Л.А. Таширева¹

¹Научно-исследовательский институт онкологии – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия;

²КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, Россия;

³ГБУЗ «Сахалинский областной онкологический диспансер», Южно-Сахалинск, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия

Аннотация

Обоснование. Химиоиммунотерапия комбинацией атезолизумаба и наб-паклитаксела демонстрирует клиническую пользу в течение 12 мес лишь у 45,8% больных прогрессирующим трижды негативным раком молочной железы (ТНРМЖ) с экспрессией PD-L1. Это подчеркивает актуальность поиска маркеров-предикторов высокой чувствительности к иммунотерапии. Поскольку механизмы действия атезолизумаба вовлекают местную иммунную систему, то важным может оказаться ее состояние до назначения терапии.

Цель. Оценить предикторную значимость иммунологических параметров опухолевого микроокружения у больных метастатическим ТНРМЖ, получающих терапию атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом.

Материалы и методы. В исследование включены 11 больных метастатическим ТНРМЖ, получивших лечение атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом. У 5 пациентов наблюдался длительный ответ (период клинической эффективности >6 мес), а у 6 – короткий (период клинической эффективности ≤6 мес). Параметры опухолевого микроокружения (доли иммунных клеток в микроокружении и экспрессия ими PD-L1 и PD-1) анализировались с помощью TSA-ассоциированной мультиплексной иммунофлуоресценции (Tyramide Signal Amplification) с использованием системы анализа тканей Vectra® 3.0 и программного обеспечения InForm® (Akoya Bio, США).

Результаты. Показано, что количество CD163⁺-макрофагов ниже 6,475% всех клеток стромы опухоли ассоциировано с длительной клинической эффективностью атезолизумаба в комбинации с наб-паклитакселом у пациентов с метастатическим ТНРМЖ.

Заключение. Доля CD163⁺-макрофагов в строме опухоли может являться предиктором эффективности терапии атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом у пациентов с метастатическим ТНРМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, микроокружение, атезолизумаб, CD163⁺-макрофаги

Для цитирования: Калинин А.Ю., Попова Н.О., Гофман А.А., Усольцева И.С., Перельмутер В.М., Таширева Л.А. Иммунологические предикторы терапевтической эффективности атезолизумаба в комбинации с наб-паклитакселом при метастатическом трижды негативном раке молочной железы: пилотное многоцентровое ретроспективное ассоциативное исследование. Современная Онкология. 2024;26(4):414–419. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.202713

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Иммунотерапия, направленная на блокирование взаимодействия белка PD-L1 (Programmed cell Death Ligand-1) и рецептора PD-1 (Programmed cell Death-1), в настоящее время широко используется в терапии различных злокачественных новообразований, в том числе и при прогрессирующей форме трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ). Показано, что атезолизумаб (анти-PD-L1 антитело) в сочетании с наб-паклитакселом увеличивает выживаемость без прогрессирования среди пациентов с ТНРМЖ [1]. Однако, как показал реальный клинический опыт использования данной опции, частота объективного ответа составляет 42,3%

(95% доверительный интервал – ДИ 28,9–55,7), а клиническая польза через 12 мес подтверждается только у 45,8% больных [2]. У остальных пациентов данная терапия не позволяет длительно контролировать заболевание. Это указывает на несовершенство существующей сопроводительной диагностики при проведении иммунотерапии и означает, что определения экспрессии PD-L1 недостаточно для прогнозирования эффекта иммунотерапии. Нужно отметить, что при определении PD-L1-статуса у пациентов с ТНРМЖ учитывается экспрессия PD-L1 не на опухолевых клетках, а в иммунных клетках, инфильтрирующих опухоль. Это подтверждает другие свидетельства того, что именно состав опухолевого микроокружения может существенно определять эффект

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Калинин Анна Юрьевна – мл. науч. сотр. лаб. молекулярной терапии рака НИИ онкологии – филиала ФГБНУ «Томский НИМЦ». E-mail: annakalinchuk2022@gmail.com; SPIN-код: 3763-0291

Попова Наталия Олеговна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния химиотерапии НИИ онкологии – филиала ФГБНУ «Томский НИМЦ». SPIN-код: 7672-1029

Гофман Алина Александровна – зав. дневным стационаром №4 (химиотерапевтического профиля) КГБУЗ АКОД. SPIN-код: 2115-7522

✉ Anna Yu. Kalinchuk – Res. Assist., Cancer Research Institute – Branch of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences. E-mail: annakalinchuk2022@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2106-3513

Nataliya O. Popova – Cand. Sci. (Med.), Cancer Research Institute – Branch of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences. ORCID: 0000-0001-5294-778X

Alina A. Gofman – Department Head, Altai Regional Oncologic Dispensary

Immunological predictors of the therapeutic efficacy of atezolizumab in combination with nab-paclitaxel in metastatic triple-negative breast cancer: A pilot multicenter retrospective associative study

Anna Yu. Kalinchuk^{✉1}, Nataliya O. Popova¹, Alina A. Gofman², Inessa S. Usoltseva^{3,4}, Vladimir M. Perelmutter¹, Liubov A. Tashireva¹

¹Cancer Research Institute – Branch of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia;

²Altai Regional Oncologic Dispensary, Barnaul, Russia;

³Sakhalin Regional Oncologic Dispensary, Uzhno-Sakhalinsk, Russia;

⁴Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Abstract

Background. Chemoimmunotherapy with the combination of atezolizumab and nab-paclitaxel demonstrates clinical benefit at 12 months in only 45.8% of patients with metastatic triple-negative PD-L1-expressing breast cancer. This emphasizes the relevance of finding predictor markers of high sensitivity to immunotherapy. Since atezolizumab acts through the local immune system, assessing its status prior to therapy administration may be crucial.

Aim. The objective of this study was to evaluate the predictor significance of immunological parameters of tumour microenvironment in patients with metastatic triple-negative cancer receiving therapy with atezolizumab in combination with nab-paclitaxel.

Materials and methods. Eleven patients with metastatic triple-negative breast cancer, who received atezolizumab in combination with nab-paclitaxel, were included in the study. Among them, five patients exhibited a durable response (progression-free survival >6 months), while six patients had a short response (progression-free survival ≤6 months). Tumour microenvironment parameters (the proportion of immune cells in the microenvironment and their expression of PD-L1 and PD-1) were analyzed by TSA-associated multiplex immunofluorescence (Tyramide Signal Amplification) using the Vectra[®] 3.0 tissue analysis system and InForm[®] software (Akoya Bio, USA).

Results. The study revealed that CD163⁺-macrophage counts below 6.475% of all tumor stromal cells were associated with long-term efficacy of atezolizumab in combination with nab-paclitaxel in patients with metastatic triple-negative cancer.

Conclusion. The number of CD163⁺-macrophages in the tumor stroma could potentially serve as a marker for predicting the efficacy of atezolizumab in combination with nab-paclitaxel in patients with metastatic triple-negative cancer.

Keywords: breast cancer, microenvironment, atezolizumab, CD163⁺-macrophages

For citation: Kalinchuk AYU, Popova NO, Gofman AA, Usoltseva IS, Perelmutter VM, Tashireva LA. Immunological predictors of the therapeutic efficacy of atezolizumab in combination with nab-paclitaxel in metastatic triple-negative breast cancer: A pilot multicenter retrospective associative study. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(4):414–419. DOI: 10.26442/18151434.2024.4.202713

иммунотерапии при ТНРМЖ [3]. ТНРМЖ называют высокоиммуногенным по сравнению с другими молекулярно-биологическими подтипами РМЖ. Метаанализ прогностического значения опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (ОИЛ) при ТНРМЖ показал, что их высокий уровень значительно ассоциируется с лучшей выживаемостью. Тогда авторы пришли к выводу, что статус ОИЛ следует рассматривать как сильный прогностический фактор для этого подтипа РМЖ [4]. Но если рассмотреть клеточный состав микроокружения ТНРМЖ более подробно, то оказывается, что он включает различные популяции иммунных клеток (CD8⁺-цитотоксические Т-клетки, Т-хелперы, регуляторные Т-клетки, М1-макрофаги, М2-макрофаги, миелоидные клетки-супрессоры, дендритные клетки, В-лимфоциты и др.), среди которых одни проявляют противоопухолевые свойства, а другие проопухолевые [5].

Цель исследования – оценить предикторную значимость иммунологических параметров опухолевого микроокружения у больных метастатическим ТНРМЖ, получающих терапию атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом.

Материалы и методы

В ретроспективное многоцентровое обсервационное ассоциативное исследование после согласования с локальным этическим комитетом ФГБНУ «Томский НИМЦ» (протокол №7 от 25.08.2020) при письменном согласии пациентов (п. 3, ст. 13 Федерального закона Российской Федерации №323-ФЗ от 21 ноября 2011 г.) включены 11 пациентов, проходивших лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ, КГБУЗ АКОД, ГБУЗ «Сахоблонкодиспансер». Критериями включения пациентов в исследование являлись возраст старше 18 лет, гистологическое подтверждение инвазивной карциномы молочной

Информация об авторах / Information about the authors

Усольцева Инесса Станиславовна – и.о. зав. дневным стационаром противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ «Сахоблонкодиспансер», ассистент каф. дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ТГМУ

Перельмутер Владимир Михайлович – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отделения общей и молекулярной патологии НИИ онкологии – филиала ФГБНУ «Томский НИМЦ». SPIN-код: 6252-5319

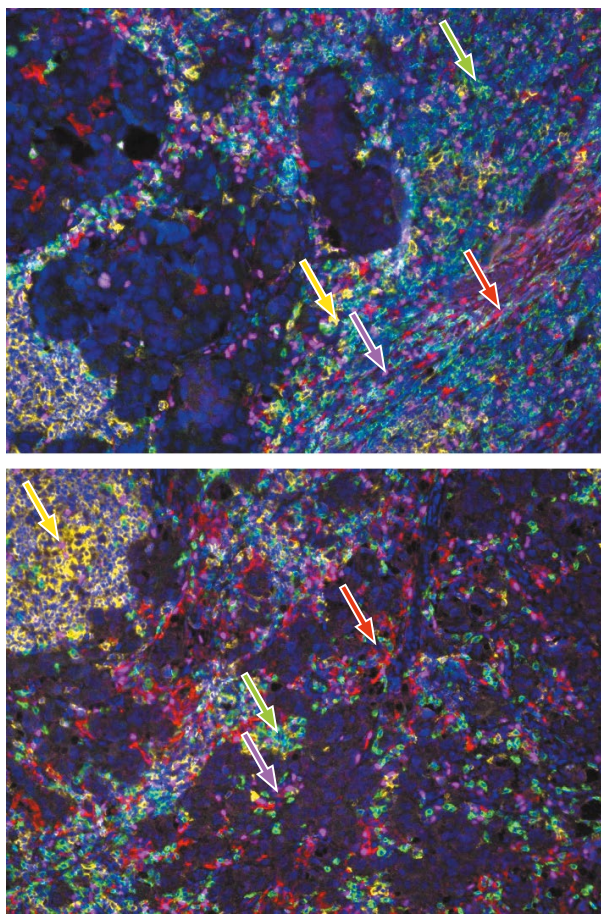
Таширева Любовь Александровна – д-р мед. наук, зав. лаб. молекулярной терапии рака НИИ онкологии – филиала ФГБНУ «Томский НИМЦ». SPIN-код: 4371-5340

Inessa S. Usoltseva – acting Department Head, Sakhalin Regional Oncologic Dispensary, Assistant, Pacific State Medical University

Vladimir M. Perelmutter – D. Sci. (Med.), Prof., Cancer Research Institute – Branch of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences. ORCID: 0000-0002-7633-9620

Liubov A. Tashireva – D. Sci. (Med.), Cancer Research Institute – Branch of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences. ORCID: 0000-0003-2061-8417

Рис. 1. CD8⁺-цитотоксические лимфоциты (зеленая стрелка), CD20⁺-В-лимфоциты (желтая стрелка), CD163⁺-макрофаги (красная стрелка) и FoxP3⁺ Т-регуляторные лимфоциты (розовая стрелка) в ткани РМЖ. TSA-ассоциированная мультиплексная иммунофлуоресценция, ×100.
Fig. 1. CD8⁺ cytotoxic lymphocytes (green arrow), CD20⁺ B lymphocytes (yellow arrow), CD163⁺ macrophages (red arrow) and FoxP3⁺ regulatory T (T_{reg}) lymphocytes (pink arrow) in breast cancer tissue. TSA-associated multiplex immunofluorescence, ×100.



железы неспецифического типа, трижды негативный молекулярно-биологический подтип, предшествующая терапия атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом по стандартным схемам. Срок наблюдения за пациентами составил 24 мес. Сформированы 2 группы: пациенты с длительным ответом (ДО) на терапию атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом (период клинической эффективности >6 мес с момента начала терапии, n=5) и с коротким ответом (КО) на терапию атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом (период клинической эффективности ≤6 мес с момента начала терапии, n=6). Оценены клиничко-патологические характеристики пациентов, включая возраст, степень злокачественности, стадию.

Гистологическая оценка. PD-L1-статус каждой включенной в исследование пациентки определен с помощью иммуногистохимического анализа с использованием иммуногистохимического анализатора BenchMark Ultra (Roche, США). Результат анализа оценивался в соответствии с рекомендациями по интерпретации теста VENTANA PD-L1 (SP142).

TSA-ассоциированное мультиплексное иммунофлуоресцентное исследование. Фенотипирование иммунных клеток в опухолевом микроокружении, а также оценку экспрессии белков PD-1 и PD-L1 выполняли с помощью TSA-модифицированного мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа. Окрашивание фиксированных в формалине и залитых в парафин срезов опухолевой ткани проводили с помощью иммуногистохимического анализатора BondRXm (Leica, США). Использовали антитела против CD8 (Ventana, SP57), против PD-1 (Cell Marque, NAT105), против CD20 (Leica, L26),

Таблица 1. Характеристика пациентов с ТНРМЖ (n=11)
Table 1. Characteristics of patients with triple-negative breast cancer (n=11)

Показатель		ДО (n=5)	КО (n=6)	p
Возраст, лет		48,60±11,6	47,20±15,3	0,8748
Неoadъювантная ХТ, абс. (%)		4 (80,0)	5 (83,3)	0,9999
Степень злокачественности, абс. (%)	2-я	4 (80,0)	4 (66,7)	0,5758
	3-я	1 (20,0)	3 (50,0)	
Стадия, абс. (%)	I	1 (20,0)	1 (16,7)	0,8108
	IIB	2 (40,0)	1 (16,7)	
	IIIB	0 (0,0)	1 (16,7)	
	IIIC	1 (20,0)	2 (33,3)	
	IV	1 (20,0)	1 (16,7)	

против CD163 (Diagnostic BioSystems, 10D6), против PD-L1 (Ventana, SP142), против FoxP3 (Invitrogen, 236A/E7). Для визуализации использовали систему Opal 7-color Kit (Akoya Biosciences, США). Автоматизированную систему анализа тканей Vectra® 3.0 (Akoya Biosciences, США) использовали для получения изображений. Анализ изображений проводили в специализированном программном обеспечении inForm® (Akoya Biosciences, США), позволяющем на основе машинного обучения выполнять автоматизированное выделение областей интереса, сегментацию клеток, фенотипирование и оценку количества клеток по заданным маркерам. Из анализа исключались области с артефактным окрашиванием, недостаточным качеством и зоны некроза. Исходя из панели используемых маркеров, в опухолевом микроокружении идентифицированы CD8⁺-цитотоксические лимфоциты, CD20⁺-В-лимфоциты, CD163⁺-макрофаги и FoxP3⁺ Т-регуляторные лимфоциты (рис. 1). Доля клеток рассчитывалась в процентах от числа всех клеток стромы опухоли.

Статистический анализ выполняли с помощью программного обеспечения Prism 10 (GraphPad). Дизайн исследования, включая объем выборки, создан для получения предварительной информации и не позволяет с высокой надежностью выявить ошибки первого рода и провести анализ с высокой мощностью. В этой связи, чтобы избежать искажения результатов, мы провели проверку выборки на выбросы и использовали непараметрические критерии для проверки гипотезы. Статистические сравнения проводили с использованием критерия Манна–Уитни для независимых непараметрических переменных, а также с помощью точного критерия Фишера для категориальных переменных. ROC-анализ использован для оценки прогностической эффективности признака. Рассчитывались площадь под кривой, ДИ, а также значения чувствительности и специфичности для определения точности критерия. Кривые Каплана–Мейера построены для оценки выживаемости с помощью Log-rank-критерия. Все критерии были двусторонними, а значения $p < 0,05$ считались достоверными.

Результаты

Сформированные когорты пациентов с короткой и длительной продолжительностью клинической эффективности терапии атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом сопоставимы по клиническим характеристикам и патологическим параметрам опухоли (табл. 1).

Поскольку точкой приложения иммунотерапии является ось PD-L1/PD-1, в исследовании определена доля клеток опухолевого микроокружения, которые экспрессируют белки PD-L1 и PD-1, и сравнена в группах пациентов с ДО и КО на терапию атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом. Различий в доле иммунных клеток стромы, экспрессирующих PD-L1 и PD-1, в зависимости от эффекта химиоиммунотерапии (ХИТ) не обнаружено. PD-L1: ДО против КО – 4,46 (2,28–8,12)% и 4,61 (2,37–11,73)%; $p=0,9805$; PD-1: ДО против КО – 2,33 (0,07–4,85)% и 5,48 (2,12–9,80)%; $p=0,3290$ (рис. 2).

Оценка частоты встречаемости изучаемых клеток показала, что CD8⁺-лимфоциты, CD163⁺-макрофаги и Т-регуляторные лимфоциты обнаруживались в опухолевом микроокружении 100% пациенток независимо от длительности клинической эффективности терапии. Частота встречаемости В-лимфоцитов не различалась в группах пациентов с различной длительностью ответа на терапию атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом: у 100% (5/5) пациентов с ДО и у 83,3% (5/6) пациентов с КО; $p=1,000$. Сравнение количества CD8⁺-лимфоцитов, В-лимфоцитов и Т-регуляторных лимфоцитов показало, что в опухолевом микроокружении доля указанных клеток не ассоциирована с длительностью ответа на терапию атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом. CD8⁺-Т-лимфоциты: ДО против КО – 2,29 (1,32–10,87)% и 10,59 (3,52–15,87)%; $p=0,3290$; CD20⁺-В-лимфоциты: ДО против КО – 1,14 (0,45–5,47)% и 2,05 (0,64–4,07)%; $p=0,9307$; FoxP3⁺ Т-лимфоциты: ДО против КО – 1,41 (0,93–4,68)% и 4,28 (2,24–5,08)%; $p=0,2468$ (рис. 3).

В то же время обнаружено, что доля CD163⁺-макрофагов выше у пациентов с КО на терапию атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом: 11,45 (9,61–17,26)% у пациентов с КО против 5,28 (3,21–6,47)% у пациентов с ДО; $p=0,0043$ (см. рис. 3).

Поскольку экспрессия PD-L1 и PD-1 на иммунных клетках отражает активированное состояние последних, мы провели сравнение долей всех изучаемых клеточных популяций с учетом экспрессии на них белков PD-L1 и PD-1 у пациентов в зависимости от длительности клинической эффективности терапии атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом. Показано, что количество всех рассмотренных популяций иммунных клеток с учетом экспрессии на них PD-L1 и PD-1 не различалось в когортах пациентов с ДО и КО на ХИТ; $p<0,05$ (рис. 4).

Таким образом, только доля CD163⁺-макрофагов в опухолевом микроокружении являлась ассоциированной с длительностью ответа на ХИТ больных метастатическим ТНРМЖ. Для оценки предиктивной ценности обнаруженного параметра и определения порогового значения проведен ROC-анализ (рис. 5).

Площадь под кривой составила 1,00 (95% ДИ 1,00–1,00; $p=0,0062$), а пороговое значение эффективности предсказательного маркера (доля CD163⁺-макрофагов в клетках стромы, измеряемая в %) равнялось 6,475%. Чувствительность и специфичность предиктивного критерия составили 100%. В случаях, когда в опухолевом микроокружении доля CD163⁺-макрофагов была выше 6,475%, не наблюдался ДО на терапию атезолизумабом и наб-паклитакселом (0%, 0/6), в то время как у пациентов, у которых значение данного параметра было ниже 6,475%, отмечался ДО (100%, 5/5; $p=0,0022$).

Обсуждение

Применение ингибиторов иммунных контрольных точек является перспективным и многообещающим методом терапии злокачественных новообразований, в том числе ТНРМЖ. Единственным показанием для назначения данной терапевтической опции у пациентов с ТНРМЖ остается экспрессия PD-L1 (инфильтрирующие клетки IC>1%). Однако доля клеток, экспрессирующих PD-L1, не имеет значимости для получения дополнительной выгоды от лечения, что подтверждалось косвенно и в исследовании отсутствием различий в доле PD-L1-положительных иммунных клеток в микроокружении опухоли больных с КО и ДО на ХИТ. Несмотря на доказанное преимущество ХИТ, контроль заболевания составляет 51,5% (95% ДИ 33,5–69,2), при медиане выживаемости без прогрессирования 5,5 мес (95% ДИ 5,1–7,7) [6]. Выбранный нами подход к определению длительности ответа основывался на выживаемости без прогрессии (с пороговым значением 6 мес) и показал, что 54,5% пациентов имели КО на проводимую ХИТ, независимо от клинико-патологических характеристик.

Известно, что макрофаги в микроокружении опухоли могут занимать до 50% общего числа всех иммунных клеток. В проведенной ранее работе, посвященной сравнению состава

Рис. 2. Доля иммунных клеток в строме опухоли, экспрессирующих PD-L1 и PD-1, у пациентов с ДО и КО на терапию атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом.
Fig. 2. The proportion of immune cells in the tumor stroma expressing PD-L1 and PD-1 in patients with long and short response to therapy with atezolizumab in combination with nab-paclitaxel.

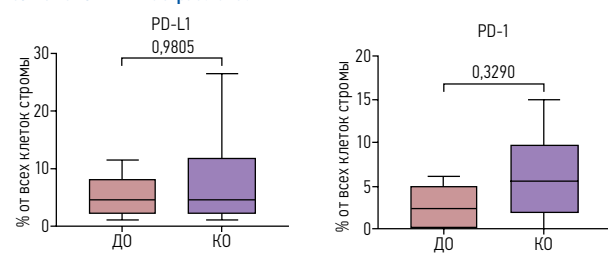
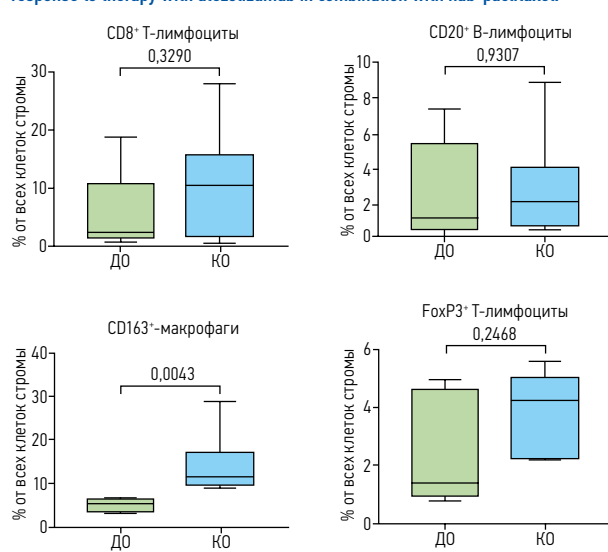


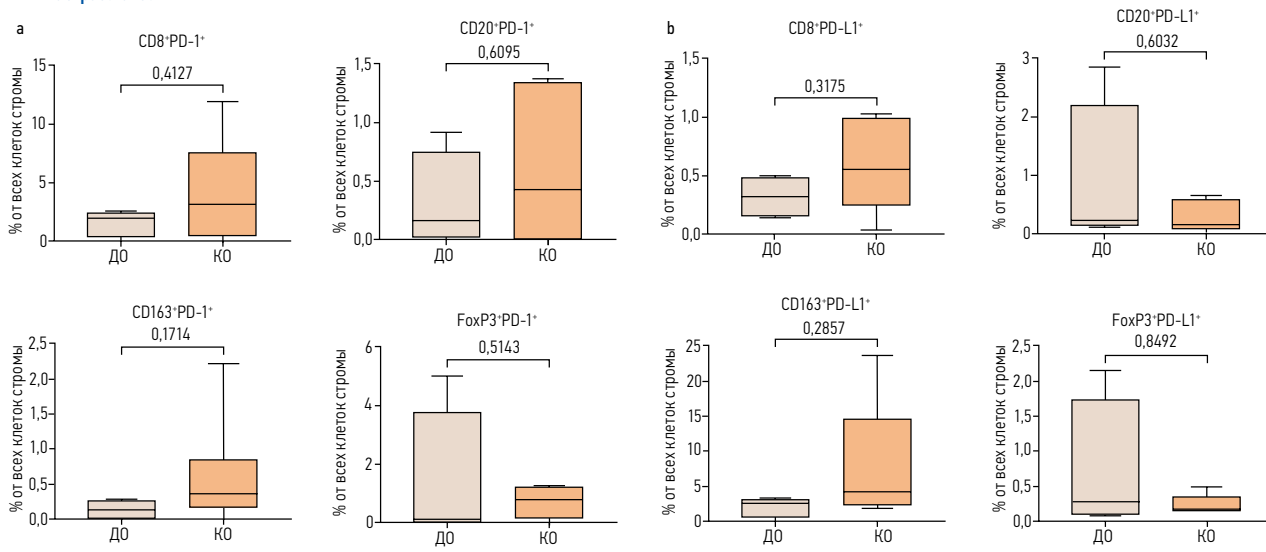
Рис. 3. Количество иммунных клеток стромы в зависимости от длительности ответа на терапию атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом.
Fig. 3. The number of stromal immune cells depending on the duration of response to therapy with atezolizumab in combination with nab-paclitaxel.



опухолевого микроокружения в зависимости от статуса экспрессии белка PD-L1, нами показано, что отсутствие транскриптомных сигнатур иммунного ответа (ИО) против опухоли, преобладание проопухолевого микроокружения и редкие контакты между PD-L1-позитивными и PD1-позитивными клетками могут быть потенциальными причинами отсутствия эффекта иммунотерапии у пациенток с ТНРМЖ [7]. Данные, полученные сейчас, доказывают выдвинутую гипотезу. Меньшая доля CD163⁺-макрофагов в микроокружении являлась предикторным маркером ДО на терапию атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом у больных метастатическим ТНРМЖ с позитивным PD-L1-статусом. Нужно отметить, что предикторная ценность CD163⁺-макрофагов при иммунотерапии ранее продемонстрирована в исследовании M. Larroquette и соавт. у больных немелкоклеточным раком легкого [8].

Макрофаги, экспрессирующие scavenger-рецептор CD163, способны ингибировать опосредованный Т-клетками противоопухолевый ИО и содействовать росту и метастазированию опухоли [9]. Согласно данным Н. Xiong и соавт., применение ингибитора PD-L1 благоприятно влияет на фенотип и функцию макрофагов в опухоли, поляризуя их в сторону более провоспалительного M1-фенотипа [10]. Более того, уже обсуждаются подходы к преодолению резистентности к анти-PD-1/PD-L1-иммунотерапии путем индуцирования реполяризации M2-макрофагов в M1-макрофаги [11]. Однако согласно другим данным поляризованные M2-макрофаги в микроокружении опухоли трудно поддаются реполяризации с помощью иммунотерапии в случае прогрессирующей глиомы и связаны с резистентностью к терапии [12].

Рис. 4. Количество иммунных клеток стромы, экспрессирующих *a* – PD-1 и *b* – PD-L1, в зависимости от длительности ответа на терапию атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом.
Fig. 4. The number of stromal immune cells expressing *a* – PD-1 and *b* – PD-L1, depending on the duration of response to therapy with atezolizumab in combination with nab-paclitaxel.



Показанное нами отсутствие различий в количестве субпопуляций адаптивных лимфоцитов, таких как CD8⁺-цитотоксические лимфоциты, В-лимфоциты и Т-регуляторные лимфоциты, подчеркивает незначимость антиген-специфических иммунных реакций в определении эффекта иммунотерапии. Между тем в настоящее время преобладают представления о том, что эффект ингибиторов иммунных контрольных точек реализуется за счет восстановления цитотоксической активности иммунных клеток. Считается, что комбинация с химиотерапией (ХТ) может быть синергетической за счет воздействия на различные звенья местного ИО в опухоли [12]. ХТ может привести к высвобождению иммуногенных опухолевых антигенов, может повысить антигенность опухолевых клеток путем увеличения экспрессии комплекса гистосовместимости *de novo*, увеличить экспрессию PD-L1 на опухолевых клетках, а также увеличить плотность CD8⁺-ОИЛ [13]. В этом ключе интересны более поздние данные, показывающие, что добавление наб-паклитаксела к схеме терапии пембролизумабом не изменяло уровня экспрессии PD-L1, количества ОИЛ, плотности CD8⁺-цитотоксических Т-лимфоцитов, а также их системного количества [5]. И хотя мы не обнаружили различия в проявлениях специфических иммунных реакций, подавление ингибиторной функции CD163⁺-макрофагов могло повышать эффективность противоопухолевых эффектов несмотря на отсутствие количественной разницы.

Полученные результаты в целом показывают, что исследование исходного состава микроокружения опухоли позволяет выделить компоненты иммуновоспалительной реакции, ассоциированные с эффектами ингибиторов иммунных контрольных точек, в частности когда речь идет о терапии атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом у пациентов с метастатическим ТНРМЖ.

Заключение

Исследование показало, что оценка количества CD163⁺-макрофагов в опухолевом микроокружении позволяет с чувствительностью и специфичностью, равными 100%, предсказать длительность клинической эффективности терапии атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом. Исследование позволило выявить возможный простой предиктивный критерий эффективности терапии атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом у больных метастатическим ТНРМЖ. Расширенные многоцентровые клинические исследования требуются для подтверждения предиктивной ценности обнаруженного маркера.

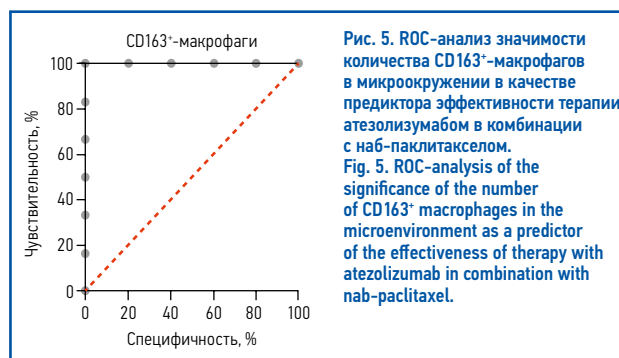


Рис. 5. ROC-анализ значимости количества CD163⁺-макрофагов в микроокружении в качестве предиктора эффективности терапии атезолизумабом в комбинации с наб-паклитакселом.
Fig. 5. ROC-analysis of the significance of the number of CD163⁺ macrophages in the microenvironment as a predictor of the effectiveness of therapy with atezolizumab in combination with nab-paclitaxel.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: А.Ю. Калинин – проведение исследования, написание рукописи; Н.О. Попова, А.А. Гофман, И.С. Усольцева – набор клинического материала; В.М. Перельмутер – анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; Л.А. Таширева – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация результатов, окончательное редактирование и утверждение текста рукописи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. A.Yu. Kalinchuk – investigation, writing the manuscript; N.O. Popova, A.A. Gofman, I.S. Usoltseva – collection of clinical data, V.M. Perelmutter – analysis and critical revision with valuable intellectual content; L.A. Tashireva – development of the concept and design, analysis and interpretation of the results, final editing and approval of the of the manuscript.

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант №20-75-10033-П). Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Медицинская геномика» ФГБНУ «Томский НИМЦ».

Funding source. This work was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 20-75-10033-П). The study was carried out using the equipment of the Center for Collective Use "Medical Genomics" of Tomsk National Research Medical Center.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Томский НИМЦ» (протокол №7 от 25.08.2020). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Protocol No. 7 dated 25.08.2020).

The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al.; IMpassion130 Trial Investigators. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2108–21. DOI:10.1056/NEJMoa1809615
2. Fabi A, Carbognin L, Botticelli A, et al. Real-world ANASTASE study of atezolizumab+nab-paclitaxel as first-line treatment of PD-L1-positive metastatic triple-negative breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2023;9(1):73. DOI:10.1038/s41523-023-00579-2. Erratum in: *NPJ Breast Cancer*. 2023;9(1):89. DOI:10.1038/s41523-023-00596-1. Erratum in: *NPJ Breast Cancer*. 2024;10(1):13. DOI:10.1038/s41523-024-00619-5
3. Tashireva LA, Muravyova DT, Popova NO, et al. Parameters of Tumor Microenvironment Determine Effectiveness of Anti-PD-1/PD-L1 Therapy. *Biochemistry (Mosc)*. 2021;86(11):1461–8. DOI:10.1134/S0006297921110092
4. Mao Y, Qu Q, Chen X, et al. The prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(4):e0152500. DOI:10.1371/journal.pone.0152500
5. Li JJ, Tsang JY, Tse GM. Tumor Microenvironment in Breast Cancer-Updates on Therapeutic Implications and Pathologic Assessment. *Cancers (Basel)*. 2021;13(16):4233. DOI:10.3390/cancers13164233
6. Adams S, Diamond JR, Hamilton E, et al. Atezolizumab Plus nab-Paclitaxel in the Treatment of Metastatic Triple-Negative Breast Cancer With 2-Year Survival Follow-up: A Phase 1b Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019;5(3):334–42. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.5152
7. Tashireva LA, Kalinchuk AY, Gerashchenko TS, et al. Spatial Profile of Tumor Microenvironment in PD-L1-Negative and PD-L1-Positive Triple-Negative Breast Cancer. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1433. DOI:10.3390/ijms24021433
8. Larroquette M, Guegan JP, Besse B, et al. Spatial transcriptomics of macrophage infiltration in non-small cell lung cancer reveals determinants of sensitivity and resistance to anti-PD1/PD-L1 antibodies. *J Immunother Cancer*. 2022;10(5):e003890. DOI:10.1136/jitc-2021-003890
9. Li W, Wu F, Zhao S, et al. Correlation between PD-1/PD-L1 expression and polarization in tumor-associated macrophages: A key player in tumor immunotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2022;67:49–57. DOI:10.1016/j.cytogfr.2022.07.004
10. Xiong H, Mittman S, Rodriguez R, et al. Anti-PD-L1 Treatment Results in Functional Remodeling of the Macrophage Compartment. *Cancer Res*. 2019;79(7):1493–506. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-18-3208
11. Ramesh A, Brouillard A, Kumar S, et al. Dual inhibition of CSF1R and MAPK pathways using supramolecular nanoparticles enhances macrophage immunotherapy. *Biomaterials*. 2020;227:119559. DOI:10.1016/j.biomaterials.2019.119559
12. Wang C, Chen Q, Chen M, et al. Interaction of glioma-associated microglia/macrophages and anti-PD1 immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother*. 2023;72(6):1685–98. DOI:10.1007/s00262-022-03358-3
13. Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, Kroemer G. Immunological aspects of cancer chemotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(1):59–73. DOI:10.1038/nri2216

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.02.2024

Статья принята к печати / The article accepted for publication: 07.12.2024