



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-328-336>

Субпопуляции интратуморальных эффекторных клеток при раке молочной железы (обзор литературы и представление собственных данных)

Рябчиков Денис Анатольевич — д.м.н., хирургическое отделение № 16, orcid.org/0000-0003-2670-236

Чулкова Светлана Васильевна — к.м.н., доцент, лаборатория иммунологии гемопоза, кафедра онкологии и лучевой терапии, orcid.org/0000-0003-4412-5019

Шамилов Фархад Азерович — к.м.н., хирургическое отделение № 16

Чантурия Наили Валерьевна — кафедра онкологии факультета дополнительного профессионального образования, хирургическое отделение № 16, orcid.org/0000-0001-7903-6417

Желтиков Сергей Дмитриевич — кафедра онкологии факультета дополнительного профессионального образования, хирургическое отделение № 16, orcid.org/0000-0002-5292-5924

Тупицын Николай Николаевич — д.м.н., профессор, лаборатория иммунологии гемопоза, orcid.org/0000-0003-3966-128X

Д.А. Рябчиков^{1*}, С.В. Чулкова^{1,2}, Ф.А. Шамилов¹, Н.В. Чантурия^{1,3}, С.Д. Желтиков^{1,3}, Н.Н. Тупицын¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Россия, Москва

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. И.И. Пирогова, Россия, Москва

³Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Россия, Москва

* **Контакты:** Рябчиков Денис Анатольевич, e-mail: dr.denisr@mail.ru

Аннотация

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным злокачественным новообразованием у женщин в мире. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике РМЖ и новейшие лекарственные режимы лечения, остается еще целый ряд нерешенных задач, связанных с развитием опухолевой резистентности и, как следствие, прогрессированием заболевания. Одним из факторов, определяющих устойчивость опухоли к современным методам лечения, является ее способность уклоняться от иммунного ответа. Поэтому на сегодняшний день учеными всего мира достаточно много внимания уделяется изучению механизмов взаимодействия опухоли с иммунной системой организма.

Известно, что микроокружение опухоли вносит значительный вклад в формирование характера данного взаимодействия. Частью микроокружения опухоли являются иммунные клетки, которые могут быть опухоль-ассоциированными макрофагами, супрессорными клетками миелоидного происхождения, опухоль-инфильтрирующими лимфоцитами. Лимфоциты, инфильтрирующие опухоль, представлены В-, Т-, NK-клетками, локализация которых и их субпопуляционный состав в опухоли могут иметь разное прогностическое и клиническое значение. Плотность инфильтрации отдельными видами эффекторных клеток до химиотерапии служит важным предиктором выживаемости больных. Иными словами, присутствие субпопуляций эффекторных лимфоцитов в опухоли характеризует степень напряженности противоопухолевого иммунного ответа и может определять успешность лекарственного лечения.

В данном исследовании проанализированы уровни инфильтрации CD3, CD4, CD20, CD38 лимфоцитами при нескольких молекулярных подтипах РМЖ. Иммунофенотипирование опухоли проведено на криостатных срезах методом иммунофлуоресценции (микроскоп Zeiss (Axioskop, Германия)). Проанализированы 96 образцов люминального РМЖ (37 (38,5 %) — подтип А; 52 (54,2 %) — В-Her2-негативный подтип; 7 (7,3 %) — В-Her2-позитивный подтип) и нелюминального РМЖ (3 (14,3 %) — HER2⁺ подтип; 18 (85,7 %) — трижды негативный подтип). Оценивались характер инфильтрации и выраженность экспрессии антигенов. Анализ уровня инфильтрации субпопуляциями лимфоцитов установил, что при люминальном РМЖ выраженность инфильтрации меньше, чем при других подтипах, однако достоверной связи не обнаружено.

Ключевые слова: рак молочной железы, молекулярные подтипы, опухоль-инфильтрирующие лимфоциты, эффекторные лимфоциты, иммунофлуоресцентный анализ, иммунофенотипирование

Для цитирования: Рябчиков Д.А., Чулкова С.В., Шамилов Ф.А., Чантурия Н.В., Желтиков С.Д., Тупицын Н.Н. Субпопуляции интратуморальных эффекторных клеток при раке молочной железы (обзор литературы и представление собственных данных). Креативная хирургия и онкология. 2021;11(4):328–336. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-328-336>

Intratumoural Effector Cell Subpopulations in Breast Cancer: a Literature Review and Own Data Report

Denis A. Ryabchikov^{1*}, Svetlana V. Chulkova^{1,2}, Farkhad A. Shamilov¹, Nailiy V. Chanturiya^{1,3}, Sergey D. Zheltikov^{1,3}, Nikolay N. Tupitsyn¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow, Russian Federation

² I.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

*Correspondence to: Denis A. Ryabchikov, e-mail: dr.denisr@mail.ru

Abstract

Breast cancer (BC) is most prevalent female malignancy worldwide. Despite advances in BC diagnosis and progress in drug therapy, a series of challenges associated with emergent tumour resistance causing the disease escalation still remain. Immune evasion is among the driving forces of tumour resistance against modern treatments, which promotes world-active research into the mechanisms of tumour–immune interaction.

Tumour microenvironment is known to contribute greatly to the nature of this interaction. Immune cells are constitutive of tumour microenvironment as tumour-associated macrophages, myeloid-derived suppressor cells and tumour-infiltrating lymphocytes. Tumour-infiltrating lymphocytes are represented by B-, T- and NK-cells, which localisation and subpopulation structure in tumour may possess a prognostic and clinical significance. The infiltration density by certain effector cell types prior to chemotherapy is an important predictor of patient survival. Putting otherwise, the presence of effector lymphocyte subpopulations in tumour defines the strength of antitumour immunity and may establish the success of drug treatment.

This study analysed the infiltration levels of CD3, CD4, CD20 and CD38 lymphocytes in several molecular BC subtypes. Tumour immunophenotyping was performed in cryosectioning and immunofluorescence assays with a ZEISS AXIOSKOP microscope, Germany. We analysed 96 luminal BC (37 subtype A (38.5 %), 52 B-Her2-negative subtype (54.2 %), 7 B-Her2-positive subtype (7.3 %)) and non-luminal BC samples (3 HER2⁺ subtype (14.3 %), 18 triple-negative subtype (85.7 %)). The infiltration and antigen expression patterns have been assessed. Analyses of tumour-infiltrating subpopulations revealed lower infiltration in luminal BC vs. other subtypes, albeit at no significance.

Keywords: breast cancer, molecular subtypes, tumour-infiltrating lymphocytes, effector lymphocytes, immunofluorescent assay, immunophenotyping

For citation: Ryabchikov D.A., Chulkova S.V., Shamilov F.A., Chanturiya N.V., Zheltikov S.D., Tupitsyn N.N. Intratumoural Effector Cell Subpopulations in Breast Cancer: a Literature Review and Own Data Report. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(4):328–336. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-328-336>

Denis A. Ryabchikov — Dr. Sci. (Med.), Department of Surgery No. 16, orcid.org/0000-0003-2670-236

Svetlana V. Chulkova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Laboratory of Haematopoiesis Immunology, Department of Oncology and Radiotherapy, orcid.org/0000-0003-4412-5019

Farkhad A. Shamilov — Cand. Sci. (Med.), Department of Surgery No. 16

Nailiy V. Chanturiya — Department of Oncology for Advanced Professional Education, Department of Surgery No. 16, orcid.org/0000-0001-7903-6417

Sergey D. Zheltikov — Department of Oncology for Advanced Professional Education, Department of Surgery No. 16, orcid.org/0000-0002-5292-5924

Nikolay N. Tupitsyn — Dr. Sci. (Med.), Prof., Laboratory of Haematopoiesis Immunology, orcid.org/0000-0003-3966-128X

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) — наиболее распространенная злокачественная опухоль у женщин. В 2020 году в мире выявлено около 2,2 млн новых случаев РМЖ [1]. В России в 2019 году зарегистрировано 74 490 новых случаев, что составляет 20,9 % в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин [2]. Показатели смертности от РМЖ за последние годы снизились. Это обусловлено как ранней диагностикой, так и совершенствованием подходов в лекарственной терапии. Благодаря фундаментальным исследованиям в области биологии рака стало известно, что большинство злокачественных опухолей являются довольно гетерогенными, а их клиническое течение зависит от многих параметров, включая экспрессию различных онкогенов, разнообразных маркеров клетками первичной и метастатической опухоли — стволовых и адгезионных факторов, рецепторов роста и стероидных гормонов и др. [3–9]. Эти маркеры определяют различные свойства опухолевой клетки и многие из них важны при выборе лечебной тактики. Анализ их экспрессии позволяет оценить пролиферативный потенциал опухоли, установить ее гормонозависимость, определить чувствительность к таргетной, иммунотерапии и химиотерапии. Надо сказать, что предсказание эффективности лекарственной терапии является одной из главных задач в лечении РМЖ. На современном этапе выбор лекарственных средств и режимов терапии РМЖ должен основываться на биологических свойствах опухоли конкретного больного, что обуславливает индивидуальный терапевтический подход [10–15]. Поэтому на сегодняшний день для лучшего понимания молекулярных механизмов опухоли и более точного определения подтипов РМЖ важным становится разработка инновационных

диагностических стратегий, учитывающих не только фенотип опухоли, но и особенности ее микроокружения, что влияет на качество противоопухолевого иммунного надзора [16, 17].

Широко известно, что иммунная система для надзора за опухолью использует разнообразные клеточные и гуморальные факторы, которые в тесном симбиозе обеспечивают индукцию и реализацию противоопухолевого ответа [18]. В иммунном противоопухолевом ответе участвуют клетки как врожденного, так и приобретенного иммунитета, созревание и обучение которых проходит в центральных и периферических иммунорегуляторных органах [18–22]. Известно, что эффективность противоопухолевого ответа определяется существующим балансом различных популяций эффекторных иммунных клеток, инфильтрирующих опухоль, роль которых может меняться в зависимости от факторов опухолевой среды [23–25]. Иммунные клетки представлены опухоль-ассоциированными макрофагами, супрессорными клетками миелоидного происхождения, опухоль-инфильтрирующими лимфоцитами, среди которых подавляющее большинство составляют Т-клетки (рис. 1) [26–29]. Популяция Т-лимфоцитов неоднородна, присутствие тех или иных видов Т-клеток может вести либо к подавлению опухолевого роста, либо к прогрессии опухоли [30]. Поэтому изучение фенотипа Т-лимфоцитов при разных видах рака, в том числе при молекулярно-биологических подтипах РМЖ, вызывает большой интерес.

Интраопухолевые Т-лимфоциты

Эффекторы противоопухолевого иммунитета, к которым относятся Т-клетки, широко изучаются уже многие десятилетия. Их роль впервые была

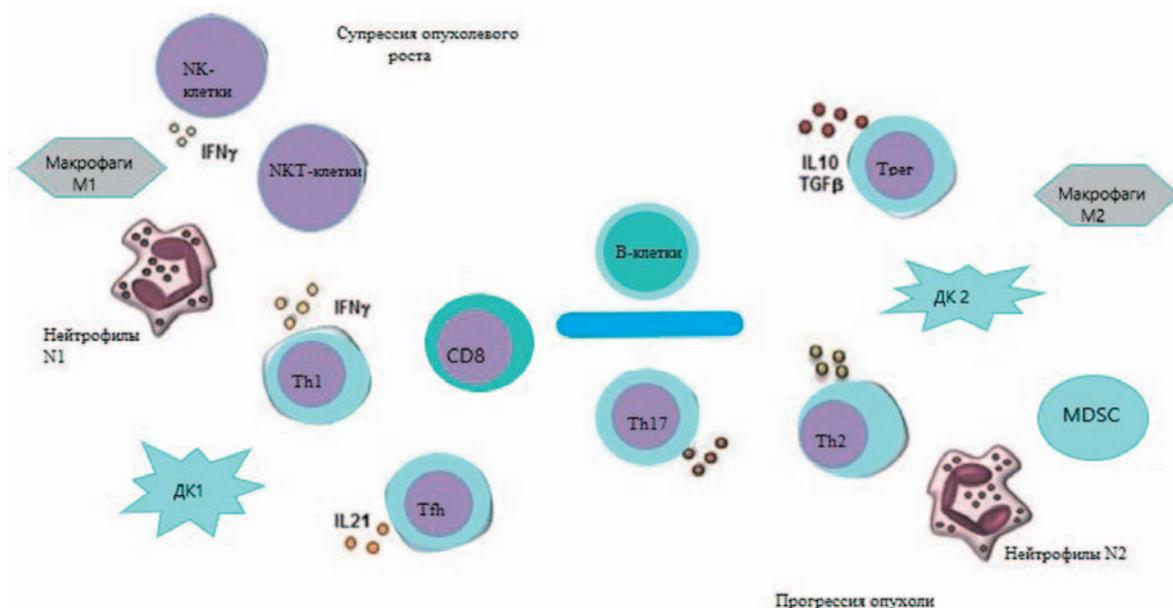


Рисунок 1. Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (Th — Т-хелперы, CD8 — Т-супрессоры, ДК — дендритные клетки, MDSC — супрессорные клетки миелоидного происхождения, NKT — натуральные Т-клетки киллеры, Treg — регуляторные Т-клетки)
 Figure 1. Tumour-infiltrating lymphocytes. (Th, T-helpers; CD8, T-suppressors; ДК, dendritic cells; MDSC, myeloid-derived suppressor cells; NKT, natural killer T-cells; Tper, regulatory T-cells)

продемонстрирована на мышиных моделях. Показано, что индуцированные ультрафиолетовым облучением злокачественные опухоли отторгаются у здоровых мышей, тогда как в отсутствие Т-клеток наблюдается их продолженный рост. Получены доказательства важной роли Т-клеток в противоопухолевом иммунном ответе у человека [10]. В эксперименте установлено, что Т-лимфоциты, выделенные из опухоли или полученные из крови больных раком, *in vitro* реагируют с аутологичными опухолевыми клетками. Положительные ответы на химиотерапию у больных раком с распространенными стадиями в половине случаев получены благодаря использованию адаптивного переноса опухоли-инфильтрирующих лимфоцитов, экспансия которых предварительно достигнута *in vitro*.

Многочисленные исследования по изучению инфильтрации опухоли Т-клетками, продемонстрировали, что общее количество инфильтрирующих опухоль Т-клеток не влияет на прогноз РМЖ [10]. Важную роль имеет инфильтрация опухоли субпопуляциями Т-лимфоцитов и в первую очередь цитотоксическими Т-клетками (CD8⁺) [18]. Следует отметить, что инфильтрирующие опухоль Т-клетки изучаются многими учеными и до сих пор нет единого мнения в отношении роли отдельных субпопуляций в клиническом течении разных видов злокачественных новообразований. Показано, что выраженное содержание цитотоксических Т-клеток (CD8⁺) в строме опухоли ассоциируется с лучшей выживаемостью, тогда как О. Kawai и соавт. утверждают, что только перитуморальная инфильтрация коррелирует с выживаемостью больных [31, 32]. Цитотоксические Т-лимфоциты (CD8⁺), несомненно, эффективно опосредуют противоопухолевый иммунный ответ, и именно поэтому первоначально пристальное внимание уделяли преимущественно этой субпопуляции Т-клеток. В ходе исследований инфильтрирующих опухоль лимфоцитов обнаружилось, что они представлены не только CD8⁺ клетками, но и другими иммунными клетками, а также что их локация может иметь важное клиническое значение [33].

Характер инфильтрации опухоли. Клиническое значение интратуморальных лимфоцитов

На сегодняшний день установлено, что опухоль-инфильтрирующие Т-лимфоциты могут играть разнонаправленную роль: они могут подавлять опухолевый рост или способствовать прогрессии опухоли путем создания в микроокружении благоприятных условий и поддержания иммунорезистентных опухолевых клонов [33]. Инфильтрирующие опухоль лимфоциты могут располагаться в строме опухоли — это так называемые стромальные лимфоциты, или в опухолевых островках [31].

При разных молекулярно-биологических подтипах РМЖ содержание опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов может различаться. В нескольких исследованиях установлено, что опухоли с отсутствием экспрессии рецепторов гормонов или с выраженной экспрессией

рецептора пролиферативной активности Ki67 характеризуются выраженной лимфоцитарной инфильтрацией. Высокая плотность опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов также отмечена при трижды негативном РМЖ. Выявлена корреляция количества опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов с наличием опухолевых стволовых клеток и экспрессией маркеров эпителиально-мезенхимального перехода [34].

Большинство опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов представлено Т-лимфоцитами, в то время как В-лимфоциты встречаются реже [34, 35]. Наиболее изученными субпопуляциями являются зрелые Т-клетки (CD3⁺), цитотоксические CD8⁺ клетки и Т-хелперы (CD4⁺). Gobert и соавт. сообщают о присутствии в перитуморальных лимфоцитарных инфильтратах иммуносупрессивной субпопуляции Т-лимфоцитов — Foxp3⁺ клеток, что коррелирует с присутствием зрелых CD3⁺ клеток и дендритных клеток [36].

Интересные данные представлены в работе А. Cimino-Mathews, в которой сравнивается содержание и субпопуляционный состав инфильтрирующих опухоль лимфоцитов в первичной опухоли и метастатических очагах у 15 больных РМЖ. Оказалось, что инфильтрация CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, Foxp3⁺ и CD20⁺ клетками была менее выражена в метастатическом очаге по сравнению с первичной опухолью [34].

Фенотип инфильтрирующих опухоль Т-лимфоцитов имеет некоторые отличия в сравнении с популяциями лимфоцитов периферической крови. Зрелые CD3⁺ клетки имеют повышенную экспрессию маркеров активации CD69 и HLA-DR, а также рецепторов хемокинов (CCR4, CCR5 и CXCR3) [36].

Значительная доля исследований посвящена изучению прогностической роли опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов в лечении РМЖ. Поскольку современная лекарственная терапия включает иммуноотропные и таргетные препараты, предсказание их эффективности может быть крайне полезно [37]. Так, в исследовании Kawai и соавт. показано, что содержание опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов до начала терапии было значительно выше у тех больных, у которых впоследствии регистрировался полный ответ на лечение [31]. Это было подтверждено и другими исследователями: в 40 % случаев достигнут полный ответ на лечение у больных РМЖ с выраженной инфильтрацией опухоли лимфоцитами [38, 39].

М. Оно и соавт. изучили выраженность опухолевой инфильтрации у больных трижды негативным РМЖ, которые получали неoadъювантную химиотерапию. Выявлена статистически значимая связь между полным ответом на проводимое лечение и количеством опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов [40].

В большинстве исследований изучение инфильтрации лимфоцитами выполняется без учета субпопуляционного состава, хотя это может иметь большое значение, поскольку позволит стратифицировать больных в разные группы с различным клиническим исходом. В работе, включающей больных РМЖ, получавших лечение антрациклином и таксанами, оценили отдельные

популяции лимфоцитов. Оказалось, что полный ответ на лечение коррелировал с выраженным содержанием в опухоли субпопуляций CD3⁺ клеток [41]. Только у пациентов с высокими уровнями CD3⁺ клеток адъювантная терапия на основе антрациклинов была связана с увеличением безрецидивной выживаемости.

Другими исследователями в ходе многофакторного анализа показано, что выраженная инфильтрация опухоли Foxp3⁺, CD8⁺, CD4⁺ клетками была связана с полным ответом на лечение [42]. Однако только инфильтрация CD8⁺ клетками, по данным проведенного анализа, является независимым прогностическим фактором [39, 42]. Прогностическая значимость опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов была также подтверждена проспективно у более чем 300 больных РМЖ, включенных в исследование PREDICT, проводимое в рамках проекта Gerag Quinto. Однофакторный анализ установил, что полный ответ на лекарственную терапию коррелировал с выраженной инфильтрацией опухоли стромальными лимфоцитами, тогда как многофакторный анализ показал, что с полным ответом на лечение коррелировало присутствие выраженной пропорции интратуморальных лимфоцитов [43].

Возможность проведения биопсии опухоли до и после лечения у больных РМЖ, получающих неoadъювантную химиотерапию, дает уникальную возможность сравнения состава инфильтрирующей опухоль субпопуляций. Вместе с тем в случае наличия полного ответа на лечение провести данный анализ затруднительно, поскольку отсутствует достаточное количество материала [44]. В своей работе R. D. Schreiber и соавт. изучили образцы РМЖ после завершения неoadъювантной химиотерапии [33]. Установлена выраженная инфильтрация опухолевой ткани лейкоцитами миелоидного происхождения, включая нейтрофилы и тучные клетки. При этом отмечено, что инфильтрирующие опухоль лимфоциты имели активированный фенотип, наблюдалось более высокое соотношение CD8⁺/CD4⁺ и экспрессия гранзима [33].

Интересные данные получены группой ученых под руководством М. Оно. Авторы обнаружили, что увеличение содержания интратуморальных CD3⁺, стромальных CD3⁺ или CD56⁺ клеток, а также CD83⁺, CD1a⁺ дендритных клеток у больных РМЖ сопровождается снижением экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и снижением количества моноцитов CD68⁺ [40].

Субпопуляционный состав инфильтрирующих опухоль лимфоцитов у больных РМЖ, которые получали неoadъювантную химиотерапию, изучался также Ladoire и соавт. [45, 46]. В исследование были включены 56 больных. Авторы установили, что полный ответ на лечение был связан со значительным снижением пропорции Foxp3⁺ клеток, в то время как инфильтрация опухоли CD3⁺ и CD8⁺ клетками оставалась прежней. Также исследователи отметили, что выраженная инфильтрация CD8⁺ клетками и низкое содержание Foxp3⁺ клеток в опухолевой ткани после окончания лечения коррелировали с улучшением отдаленных

результатов у больных РМЖ, что согласуется с данными анализа Seo A. N., которые указывают, что инфильтрация CD8⁺ клетками является независимым прогностическим фактором полного ответа на лечение [42].

Похожие результаты получены Liu и соавт., которые сообщили о связи между полным ответом на лечение и отсутствием в опухолевой ткани больных РМЖ интратуморальных Foxp3⁺ клеток [47]. Сохранение инфильтрации опухоли Foxp3⁺ клетками у больных после лечения ассоциировалось с плохим прогнозом, что также показано и другими исследователями [47, 48].

Проведенное исследование по изучению Foxp3⁺ клеток у больных местнораспространенным РМЖ выявило, что, несмотря на высокую частоту полных ответов на лечение у пациентов с выраженной инфильтрацией Foxp3⁺ клетками до химиотерапии, общая выживаемость у них более короткая, чем у пациентов с невыраженной инфильтрацией данной популяцией клеток. Многофакторный регрессионный анализ Кокса показал, что плотность инфильтрации Foxp3⁺ клетками до химиотерапии была самым сильным предиктором выживаемости [49].

Таким образом, проведенные за последние десятилетия исследования субпопуляций лимфоцитов в ткани опухоли определенно расширили представления о противоопухолевом иммунном ответе и привели к более глубокому пониманию патогенетических взаимодействий организма и опухоли.

Собственное наблюдение

В Национальном медицинском исследовательском центре онкологии имени Н. Н. Блохина МЗ РФ изучение субпопуляций лимфоцитов в опухоли ведется довольно давно. В недавней работе изучены соотношения субпопуляций зрелых Т-лимфоцитов (CD3), хелперных лимфоцитов (CD4), В-лимфоцитов (CD20), активированных лимфоцитов (CD38) при люминальном и других молекулярных подтипах РМЖ. Исследование проведено у 96 больных люминальным РМЖ. У 37 (38,5 %) из них верифицирован подтип А; у 52 (54,2 %) — В-Her2-негативный подтип; у 7 (7,3 %) — В-Her2-позитивный подтип. В группу сравнения мы включили опухолевые образцы 21 больной: у 3 (14,3 %) из них верифицирован HER2⁺ подтип РМЖ; у 18 (85,7 %) — трижды негативный подтип РМЖ. Иммунофенотипирование опухоли проводилось на криостатных срезах методом иммунофлуоресценции. Криостатные срезы, помещенные на предметные стекла, фиксировали в течение 10 мин в ацетоне при температуре +4 °С. Затем отмывали в среде 199 (рН 7,2–7,4) и наносили моноклональные антитела. Инкубировали 30 минут, повторно отмывали и наносили ФИТЦ-меченные F(ab)₂-фрагменты антисыворотки. После инкубации и отмывания препараты консервировали 50 % глицерином на физиологическом растворе. Готовые препараты закрывали покровными стеклами. Учет реакции выполняли на люминесцентном микроскопе Zeiss (Axioskop, Германия). Результаты исследования приведены в таблице 1.

Оценка выраженности инфильтрации зрелыми CD3⁺ лимфоцитами показала, что при люминальном РМЖ почти в 70 % ($n = 40$) образцов определялись единичные инфильтрирующие опухоль CD3⁺ клетки, в то время как в 60,0–66,7 % HER2⁺ и трижды негативных опухолей отмечалось их умеренное или выраженное количество, однако статистически значимых различий не получено. Инфильтрация CD4⁺ клетками при люминальном подтипе также была незначительна (67,8 %, $n = 40$), и только треть образцов (32,2 %, $n = 19$) демонстрировали умеренную/выраженную степень инфильтрации. Инфильтрация плазматическими клетками (CD38⁺) и В-клетками (CD20⁺) имела схожий характер: в подавляющем количестве анализируемых образцов опухоли (60–100 %) при всех молекулярных подтипах антигенпозитивные клетки либо отсутствовали, либо были единичными. Таким образом, выполненный анализ уровня инфильтрации субпопуляциями CD3⁺, CD4⁺, CD38⁺, CD20⁺ лимфоцитов установил, что при люминальном раке выраженность инфильтрации меньше, чем при других подтипах, однако достоверной связи не обнаружено.

Заключение

РМЖ является гетерогенной злокачественной опухолью, характеризующейся экспрессией различных рецепторов и многообразием интрагуморальных иммунных реакций, определяющих его клиническое течение и прогноз. Расширение представлений о роли опухолеинфильтрирующих лимфоцитов при РМЖ является важным этапом на пути понимания взаимодействия опухоли и иммунной системы, что может внести вклад в совершенствование подходов иммунотерапии.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- 1 Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021 Apr 5. DOI: 10.1002/ijc.33588
- 2 Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.; 2019.
- 3 Crabtree J.S., Miele L. Breast cancer stem cells. *Biomedicines*. 2018;6(3):77. DOI: 10.3390/biomedicines6030077
- 4 Чулкова С.В., Тулицын Н.Н., Джуманазаров Т.М., Палладина А.Д., Купрышина Н.А., Чернышева О.А. и др. Обнаружение диссеминированных опухолевых клеток в костном мозге больных немелкоклеточным раком легкого. Российский биотерапевтический журнал. 2020;19(3):29–37. DOI: 10.17650/1726-9784-2020-19-3-29-37
- 5 Wimberly H., Brown J.R., Schalper K., Haack H., Silver M.R., Nixon C., et al. PD-L1 expression correlates with tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Cancer Immunol Res*. 2015;3(4):326–32. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0133
- 6 Чулкова С.В., Маркина И.Г., Антипова А.С., Грищенко Н.В., Пустынский И.В., Егорова А.В. и др. Роль стволовых опухолевых клеток в канцерогенезе и прогнозе меланомы. Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики. 2018;18(4):100–106.
- 7 Рябчиков Д.А., Абдуллаева Э.И., Дудина И.А., Чулкова С.В., Денчик Д.А., Чхикадзе Н.В. и др. Роль микро-РНК в

Количество лимфоцитов	Подтип РМЖ					
	люминальный		HER2 ⁺		трижды негативный	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
CD3						
Отсутствуют / единичные	40	65,6	1	33,3	4	40,0
Умеренное / выраженное	21	34,4	2	66,7	6	60,0
Всего	61	100	3	100	10	100
CD4						
Отсутствуют / единичные	40	67,8	1	33,3	4	40,0
Умеренное / выраженное	19	32,2	1	66,7	6	60,0
Всего	59	100	3	100	10	100
CD20						
Отсутствуют / единичные	56	94,9	3	100	8	80,0
Умеренное / выраженное	3	5,1	2	66,7	2	20,0
Всего	59	100	3	100	10	100
CD38						
Отсутствуют / единичные	49	81,7	3	100	6	60,0
Умеренное / выраженное	11	18,3	4	66,7	4	40,0
Всего	60	100	3	100	10	100

Таблица 1. Инфильтрация CD3, CD4, CD38, CD20 лимфоцитами при люминальном и других молекулярных подтипах РМЖ
Table 1. Infiltration by CD3, CD4, CD38 and CD20 lymphocytes in luminal and other breast cancer molecular subtypes

- канцерогенезе и прогнозе злокачественных новообразований молочной железы. Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики. 2018;18(2):5.
- 8 Чулкова С.В. Биомаркеры стволовых клеток желудка. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2018;21(10):11–7. DOI: 10.29296/25877313-2018-10-02
 - 9 Chernysheva O., Markina I., Demidov L., Kupryshina N., Chulkova S., Palladina A., et al. Bone marrow involvement in melanoma. Potentials for detection of disseminated tumor cells and characterization of their subsets by flow cytometry. *Cells*. 2019;8(6):627. DOI: 10.3390/cells8060627
 - 10 Mao Y., Qu Q., Chen X., Huang O., Wu J., Shen K. 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
 - 11 Титов К.С., Казаков А.М., Барышникова М.А., Рябчиков Д.А., Чулкова С.В., Зарьянов Д.А. Некоторые молекулярные и иммунологические факторы прогноза трижды негативного рака молочной железы. Онкогинекология. 2019;4(32):26–34. DOI: 10.52313/22278710_2019_4_26
 - 12 Рябчиков Д.А., Воронников И.К., Талипов О.А., Чулкова С.В., Логинов В.И., Снеговой А.В. и др. Микро-РНК и их роль в патогенезе и диагностике рака молочной железы. Медицинский алфавит. 2020;8:12–5. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-8-12-15
 - 13 Liu X., Feng D., Liu D., Wang S., Yu X., Dai E., et al. Dissecting the origin of breast cancer subtype stem cell and the potential mechanism of malignant transformation. *PLoS One*. 2016;11(10):e0165001. DOI: 10.1371/journal.pone.0165001
 - 14 Zhou J., Chen Q., Zou Y., Chen H., Qi L., Chen Y. Stem cells and cellular origins of breast cancer: updates in the rationale, controversies, and therapeutic implications. *Front Oncol*. 2019;9:820. DOI: 10.3389/fonc.2019.00820
 - 15 Чулкова С.В., Рябчиков Д.А., Дудина И.А., Казаков А.М., Егорова А.В., Титов К.С. и др. Перспективы использования микро-РНК в качестве диагностических и прогностических

- маркеров меланомы. Российский биотерапевтический журнал. 2019;18(4):51–6.
- 16 Denkert C., von Minckwitz G., Darb-Esfahani S., Lederer B., Heppner B.I., Weber K.E., et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):40–50. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30904-X
 - 17 Рябчиков Д.А., Безнос О.А., Дудина И.А., Воротников И.К., Денчик Д.А., Чулкова С.В. и др. Диссемированные опухолевые клетки у пациентов с люминальным раком молочной железы. Российский биотерапевтический журнал. 2018;17(1):53–7. DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-1-53-57
 - 18 Chang R.B., Beatty G.L. The interplay between innate and adaptive immunity in cancer shapes the productivity of cancer immunosurveillance. *J Leukoc Biol.* 2020;108(1):363–76. DOI: 10.1002/JLB.3MIR0320-475R
 - 19 Gerada Ch., Ryan K.M. Autophagy, the innate immune response and cancer. *Mol Oncol.* 2020;14(9):1913–29. DOI: 10.1002/1878-0261.12774
 - 20 Чулкова С.В., Стилиди И.С., Глухов Е.В., Гривцова Л.Ю., Неред С.Н., Тупицын Н.Н. Селезенка — периферический орган иммунной системы. Влияние спленэктомии на иммунный статус. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2014;25(1–2(94)):21–5.
 - 21 Sonnenberg G.F., Herpworth M.R. Functional interactions between innate lymphoid cells and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2019;19(10):599–613. DOI: 10.1038/s41577-019-0194-8
 - 22 Чулкова С.В., Шолохова Е.Н., Грищенко Н.В., Рябчиков Д.А., Гривцова Л.Ю., Базин И.С. и др. Ключевая роль популяций В1-лимфоцитов в иммунном ответе у больных раком желудка. Российский биотерапевтический журнал. 2018;17(4):64–70.
 - 23 Martinez F.O., Sica A., Mantovani A., Locati M. Macrophage activation and polarization. *Front Biosci.* 2008;13:453–61. DOI: 10.2741/2692
 - 24 Chaudhary B., Elkord E. Regulatory T cells in the tumor microenvironment and cancer progression: role and therapeutic targeting. *Vaccines (Basel).* 2016;4(3):28. DOI: 10.3390/vaccines4030028
 - 25 Kim J.H., Kim B.S., Lee S.K. Regulatory T cells in tumor microenvironment and approach for anticancer immunotherapy. *Immune Netw.* 2020;20(1):e4. DOI: 10.4110/in.2020.20.e4
 - 26 Gu-Trantien C., Loi S., Garaud S., Equeter C., Libin M., de Wind A., et al. CD4⁺ follicular helper T cell infiltration predicts breast cancer survival. *J Clin Invest.* 2013;123(7):2873–92. DOI: 10.1172/JCI67428
 - 27 Grzywa T.M., Sosnowska A., Matryba P., Ryzdzyńska Z., Jasinski M., Nowis D., et al. Myeloid cell-derived arginase in cancer immune response. *Front Immunol.* 2020;11:938. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00938
 - 28 Zhao X., Qu J., Sun Y., Wang J., Liu X., Wang F., et al. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in breast cancer: a meta-analysis of the literature. *Oncotarget.* 2017;8(18):30576–86. DOI: 10.18632/oncotarget.15736
 - 29 Gao G., Wang Z., Qu X., Zhang Z. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2020;20(1):179. DOI: 10.1186/s12885-020-6668-z
 - 30 Shang B., Liu Y., Jiang S.J., Liu Y. Prognostic value of tumor-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells in cancers: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2015;5:15179. DOI: 10.1038/srep15179
 - 31 Kawai O., Ishii G., Kubota K., Murata Y., Naito Y., Mizuno T., et al. Predominant infiltration of macrophages and CD8(+) T Cells in cancer nests is a significant predictor of survival in stage IV nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 2008;113(6):1387–95. DOI: 10.1002/cncr.23712
 - 32 Hornychova H., Melichar B., Tomsova M., Mergancova J., Urminska H., Ryska A. Tumor-infiltrating lymphocytes predict response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast carcinoma. *Cancer Invest.* 2008;26(10):1024–31. DOI: 10.1080/07357900802098165
 - 33 Schreiber R.D., Old L.J., Smyth M.J. Cancer immunoeediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science.* 2011;331(6024):1565–70. DOI: 10.1126/science.1203486
 - 34 Cimino-Mathews A., Ye X., Meeker A., Argani P., Emens L.A. Metastatic triple-negative breast cancers at first relapse have fewer tumor-infiltrating lymphocytes than their matched primary breast tumors: a pilot study. *Hum Pathol.* 2013;44(10):2055–63. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.03.010
 - 35 Ruffell B., Au A., Rugo H.S., Esserman L.J., Hwang E.S., Coussens L.M. Leukocyte composition of human breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(8):2796–801. DOI: 10.1073/pnas.1104303108
 - 36 Gobert M., Treilleux I., Bendriss-Vermare N., Bachelot T., Goddard-Leon S., Arfi V., et al. Regulatory T cells recruited through CCL22/CCR4 are selectively activated in lymphoid infiltrates surrounding primary breast tumors and lead to an adverse clinical outcome. *Cancer Res.* 2009;69(5):2000–9. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2360
 - 37 Ismael G., Hegg R., Muehlbauer S., Heinzmann D., Lum B., Kim S.B., et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo) adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(9):869–78. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70329-7
 - 38 Denkert C., Loibl S., Noske A., Roller M., Müller B.M., Komor M., et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(1):105–13. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.7370
 - 39 Mahmoud S.M., Paish E.C., Powe D.G., Macmillan R.D., Grainge M.J., Lee A.H., et al. Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(15):1949–55. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.5037
 - 40 Ono M., Tsuda H., Shimizu C., Yamamoto S., Shibata T., Yamamoto H., et al. Tumor-infiltrating lymphocytes are correlated with response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132(3):793–805. DOI: 10.1007/s10549-011-1554-7
 - 41 West N.R., Milne K., Truong P.T., Macpherson N., Nelson B.H., Watson P.H. Tumor-infiltrating lymphocytes predict response to anthracycline-based chemotherapy in estrogen receptor-negative breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2011;13(6):R126. DOI: 10.1186/bcr3072
 - 42 Seo A.N., Lee H.J., Kim E.J., Kim H.J., Jang M.H., Lee H.E., et al. Tumour-infiltrating CD8+ lymphocytes as an independent predictive factor for pathological complete response to primary systemic therapy in breast cancer. *Br J Cancer.* 2013;109(10):2705–13. DOI: 10.1038/bjc.2013.634
 - 43 Oda N., Shimazu K., Naoi Y., Morimoto K., Shimomura A., Shimoda M., et al. Intratumoral regulatory T cells as an independent predictive factor for pathological complete response to neoadjuvant paclitaxel followed by 5-FU/epirubicin/cyclophosphamide in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;136(1):107–16. DOI: 10.1007/s10549-012-2245-8
 - 44 Issa-Nummer Y., Darb-Esfahani S., Loibl S., Kunz G., Nekljudova V., Schrader I., et al. Prospective validation of immunological infiltrate for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer — a substudy of the neoadjuvant GeparQuinto trial. *PLoS One.* 2013;8(12):e79775. DOI: 10.1371/journal.pone.0079775
 - 45 Ladoire S., Mignot G., Dabakuyo S., Arnould L., Apetoh L., Rébé C., et al. In situ immune response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer predicts survival. *J Pathol.* 2011;224(3):389–400. DOI: 10.1002/path.2866
 - 46 Li Y., Tang J., Pan D.X., Sun L.D., Chen C., Liu Y., et al. Versatile imaging and therapeutic platform based on dual-band luminescent lanthanide nanoparticles toward tumor metastasis inhibition. *ACS Nano.* 2016;10(2):2766–73. DOI: 10.1021/acsnano.5b07873
 - 47 Liu J., Huang L., Tian X., Chen X., Shao Y., Xie F., et al. Magnetic and fluorescent Gd₂O₃:Yb³⁺/Ln³⁺ nanoparticles for simultaneous upconversion luminescence/MR dual modal imaging and NIR-induced photodynamic therapy. *Int J Nanomedicine.* 2016;12:1–14. DOI: 10.2147/IJN.S118938
 - 48 Zhou Y., Shao N., Aierken N., Xie C., Ye R., Qian X., et al. Prognostic value of tumor-infiltrating Foxp3+ regulatory T cells in patients with breast cancer: a meta-analysis. *J Cancer.* 2017;8(19):4098–105. DOI: 10.7150/jca.21030
 - 49 Demir L., Yigit S., Ellidokuz H., Erten C., Somali I., Kucukzeybek Y., et al. Predictive and prognostic factors in locally advanced breast cancer: effect of intratumoral FOXP3+ Tregs. *Clin Exp Metastasis.* 2013;30(8):1047–62. DOI: 10.1007/s10585-013-9602-9

References

- 1 Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer.* 2021 Apr 5. DOI: 10.1002/ijc.33588
- 2 Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Moscow; 2019 (In Russ.).
- 3 Crabtree J.S., Miele L. Breast cancer stem cells. *Biomedicines.* 2018;6(3):77. DOI: 10.3390/biomedicines6030077
- 4 Chulkova S.V., Tupitsyn N.N., Djumanazarov T.M., Palladina A.D., Kupryshina N.A., Chernysheva O.A., et al. Detection of disseminated tumor cells in the bone marrow of patients with non-small cell lung cancer. *Russian Journal of Biotherapy.* 2020;19(3):29–37 (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2020-19-3-29-37

- 5 Wimberly H., Brown J.R., Schalper K., Haack H., Silver M.R., Nixon C., et al. PD-L1 expression correlates with tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Cancer Immunol Res.* 2015;3(4):326–32. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0133
- 6 Chulkova S.V., Markina I.G., Antipova A.S., Grishchenko N.V., Pustynsky I.V., Egorova A.V., et al. The role of stem tumor cells in carcinogenesis and the forecast of melanoma. *Vestnik Rossiiskogo nauchnogo centra rentgenoradiologii.* 2018;18(4):100–16 (In Russ.).
- 7 Ryabchikov D.A., Abdullaeva E.I., Dudina I.A., Chulkova S.V., Denchik D.A., Chkhikvadze N.V., et al. The role of micro-RNA in cancerogenesis and breast cancer prognosis. *Vestnik Rossiiskogo nauchnogo centra rentgenoradiologii.* 2018;18(2):5 (In Russ.).
- 8 Chulkova S.V. Stomach cancer stem cell biomarkers. problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2018;21(10):11–7 (In Russ.). DOI: 10.29296/25877313-2018-10-02
- 9 Chernysheva O., Markina I., Demidov L., Kupryshina N., Chulkova S., Palladina A., et al. Bone marrow involvement in melanoma. Potentials for detection of disseminated tumor cells and characterization of their subsets by flow cytometry. *Cells.* 2019;8(6):627. DOI: 10.3390/cells8060627
- 10 Mao Y., Qu Q., Chen X., Huang O., Wu J., Shen K. 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
- 11 Titov K.S., Kazakov A.M., Baryshnikova M.A., Ryabchikov D.A., Chulkova S.V., Zaryanov D.A. Some molecular and immunologic prognostic factors of triple negative breast cancer. *Gynecologic Oncology.* 2019;4(32):26–34 (In Russ.). DOI: 10.52313/22278710_2019_4_26
- 12 Ryabchikov D.A., Vorotnikov I.K., Talipov O.A., Chulkova S.V., Loginov V.I., Snegovoy A.V., et al. MicroRNA and their role in pathogenesis and diagnosis of breast cancer. *Medical alphabet.* 2020;8:12–5 (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2020-8-12-15
- 13 Liu X., Feng D., Liu D., Wang S., Yu X., Dai E., et al. Dissecting the origin of breast cancer subtype stem cell and the potential mechanism of malignant transformation. *PLoS One.* 2016;11(10):e0165001.7. DOI: 10.1371/journal.pone.0165001
- 14 Zhou J., Chen Q., Zou Y., Chen H., Qi L., Chen Y. Stem cells and cellular origins of breast cancer: updates in the rationale, controversies, and therapeutic implications. *Front Oncol.* 2019;9:820. DOI: 10.3389/fonc.2019.00820
- 15 Chulkova S.V., Ryabchikov D.A., Dudina I.A., Kazakov A.M., Egorova A.V., Titov K.S., et al. The prospects for the use of microrna as diagnostic and prognostic melanoma biomarkers. *Russian Journal of Biotherapy.* 2019;18(4):51–6 (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2019-18-4-51-56
- 16 Denkert C., von Minckwitz G., Darb-Esfahani S., Lederer B., Hepner B.L., Weber K.E., et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):40–50. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30904-X
- 17 Ryabchikov D.A., Beznos O.A., Dudina I.A., Vorotnikov I.K., Denchik D.A., Chulkova S.V., et al. Disseminated tumor cells of luminal breast cancer patients. *Russian Journal of Biotherapy.* 2018;17(1):53–7 (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-1-53-57
- 18 Chang R.B., Beatty G.L. The interplay between innate and adaptive immunity in cancer shapes the productivity of cancer immunosurveillance. *J Leukoc Biol.* 2020;108(1):363–76. DOI: 10.1002/JLB.3MIR0320-475R
- 19 Gerada Ch., Ryan K.M. Autophagy, the innate immune response and cancer. *Mol Oncol.* 2020;14(9):1913–29. DOI: 10.1002/1878-0261.12774
- 20 Chulkova S.V., Stilidi I.S., Glukhov E.V., Gritsova L.Yu., Nered S.N., Tupitsyn N.N. The spleen as a peripheral immunity organ. Splenectomy effect on the immunity status. *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center.* 2014;25(1–2(94)):21–25 (In Russ.).
- 21 Sonnenberg G.F., Hepworth M.R. Functional interactions between innate lymphoid cells and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2019;19(10):599–613. DOI: 10.1038/s41577-019-0194-8
- 22 Chulkova S.V., Sholokhova E.N., Grishchenko N.V., Ryabchikov D.A., Gritsova L.Yu., Bazin I.S., et al. The role of B-1 lymphocytes in antitumor immunity in patients with gastric cancer. *Russian Journal of Biotherapy.* 2018;17(4):64–70 (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-4-64-70
- 23 Martinez F.O., Sica A., Mantovani A., Locati M. Macrophage activation and polarization. *Front Biosci.* 2008;13:453–61. DOI: 10.2741/2692
- 24 Chaudhary B., Elkord E. Regulatory T cells in the tumor microenvironment and cancer progression: role and therapeutic targeting. *Vaccines (Basel).* 2016;4(3):28. DOI: 10.3390/vaccines4030028
- 25 Kim J.H., Kim B.S., Lee S.K. Regulatory T cells in tumor microenvironment and approach for anticancer immunotherapy. *Immune Netw.* 2020;20(1):e4. DOI: 10.4110/in.2020.20.e4
- 26 Gu-Trantien C., Loi S., Garaud S., Equeter C., Libin M., de Wind A., et al. CD4⁺ follicular helper T cell infiltration predicts breast cancer survival. *J Clin Invest.* 2013;123(7):2873–92. DOI: 10.1172/JCI67428
- 27 Grzywa T.M., Sosnowska A., Matryba P., Rydzynska Z., Jasinski M., Nowis D., et al. Myeloid cell-derived arginase in cancer immune response. *Front Immunol.* 2020;11:938. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00938
- 28 Zhao X., Qu J., Sun Y., Wang J., Liu X., Wang F., et al. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in breast cancer: a meta-analysis of the literature. *Oncotarget.* 2017;8(18):30576–86. DOI: 10.18632/oncotarget.15736
- 29 Gao G., Wang Z., Qu X., Zhang Z. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with triple-negative breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2020;20(1):179. DOI: 10.1186/s12885-020-6668-z
- 30 Shang B., Liu Y., Jiang S.J., Liu Y. Prognostic value of tumor-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells in cancers: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2015;5:15179. DOI: 10.1038/srep15179
- 31 Kawai O., Ishii G., Kubota K., Murata Y., Naito Y., Mizuno T., et al. Predominant infiltration of macrophages and CD8(+) T Cells in cancer nests is a significant predictor of survival in stage IV nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 2008;113(6):1387–95. DOI: 10.1002/cncr.23712
- 32 Hornychova H., Melichar B., Tomsova M., Mergancova J., Urminka H., Ryska A. Tumor-infiltrating lymphocytes predict response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast carcinoma. *Cancer Invest.* 2008;26(10):1024–31. DOI: 10.1080/07357900802098165
- 33 Schreiber R.D., Old L.J., Smyth M.J. Cancer immunoeediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science.* 2011;331(6024):1565–70. DOI: 10.1126/science.1203486
- 34 Cimino-Mathews A., Ye X., Meeker A., Argani P., Emens L.A. Metastatic triple-negative breast cancers at first relapse have fewer tumor-infiltrating lymphocytes than their matched primary breast tumors: a pilot study. *Hum Pathol.* 2013;44(10):2055–63. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.03.010
- 35 Ruffell B., Au A., Rugo H.S., Esserman L.J., Hwang E.S., Coussens L.M. Leukocyte composition of human breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(8):2796–801. DOI: 10.1073/pnas.1104303108
- 36 Gobert M., Treilleux I., Bendriss-Vermare N., Bachelot T., Goddard-Leon S., Arfi V., et al. Regulatory T cells recruited through CCL22/CCR4 are selectively activated in lymphoid infiltrates surrounding primary breast tumors and lead to an adverse clinical outcome. *Cancer Res.* 2009;69(5):2000–9. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2360
- 37 Ismael G., Hegg R., Muehlbauer S., Heinzmann D., Lum B., Kim S.B., et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(9):869–78. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70329-7
- 38 Denkert C., Loibl S., Noske A., Roller M., Müller B.M., Komor M., et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(1):105–13. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.7370
- 39 Mahmoud S.M., Paish E.C., Powe D.G., Macmillan R.D., Grainge M.J., Lee A.H., et al. Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(15):1949–55. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.5037
- 40 Ono M., Tsuda H., Shimizu C., Yamamoto S., Shibata T., Yamamoto H., et al. Tumor-infiltrating lymphocytes are correlated with response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132(3):793–805. DOI: 10.1007/s10549-011-1554-7
- 41 West N.R., Milne K., Truong P.T., Macpherson N., Nelson B.H., Watson P.H. Tumor-infiltrating lymphocytes predict response to anthracycline-based chemotherapy in estrogen receptor-negative breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2011;13(6):R126. DOI: 10.1186/bcr3072
- 42 Seo A.N., Lee H.J., Kim E.J., Kim H.J., Jang M.H., Lee H.E., et al. Tumour-infiltrating CD8+ lymphocytes as an independent predictive factor for pathological complete response to primary systemic therapy in breast cancer. *Br J Cancer.* 2013;109(10):2705–13. DOI: 10.1038/bjc.2013.634

- 43 Oda N., Shimazu K., Naoi Y., Morimoto K., Shimomura A., Shimoda M., et al. Intratumoral regulatory T cells as an independent predictive factor for pathological complete response to neoadjuvant paclitaxel followed by 5-FU/epirubicin/cyclophosphamide in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;136(1):107–16. DOI: 10.1007/s10549-012-2245-8
- 44 Issa-Nummer Y., Darb-Esfahani S., Loibl S., Kunz G., Nekljudova V., Schrader I., et al. Prospective validation of immunological infiltrate for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer — a substudy of the neoadjuvant GeparQuinto trial. *PLoS One.* 2013;8(12):e79775. DOI: 10.1371/journal.pone.0079775
- 45 Ladoire S., Mignot G., Dabakuyo S., Arnould L., Apetoh L., Rébé C., et al. In situ immune response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer predicts survival. *J Pathol.* 2011;224(3):389–400. DOI: 10.1002/path.2866
- 46 Li Y., Tang J., Pan D.X., Sun L.D., Chen C., Liu Y., et al. Versatile imaging and therapeutic platform based on dual-band luminescent lanthanide nanoparticles toward tumor metastasis inhibition. *ACS Nano.* 2016;10(2):2766–73. DOI: 10.1021/acsnano.5b07873
- 47 Liu J., Huang L., Tian X., Chen X., Shao Y., Xie F., et al. Magnetic and fluorescent Gd₂O₃:Yb³⁺/Ln³⁺ nanoparticles for simultaneous upconversion luminescence/MR dual modal imaging and NIR-induced photodynamic therapy. *Int J Nanomedicine.* 2016;12:1–14. DOI: 10.2147/IJN.S118938
- 48 Zhou Y., Shao N., Aierken N., Xie C., Ye R., Qian X., et al. Prognostic value of tumor-infiltrating Foxp3+ regulatory T cells in patients with breast cancer: a meta-analysis. *J Cancer.* 2017;8(19):4098–105. DOI: 10.7150/jca.21030
- 49 Demir L., Yigit S., Ellidokuz H., Erten C., Somali I., Kucukzeybek Y., et al. Predictive and prognostic factors in locally advanced breast cancer: effect of intratumoral FOXP3+ Tregs. *Clin Exp Metastasis.* 2013;30(8):1047–62. DOI: 10.1007/s10585-013-9602-9.