

Прогностические и предиктивные возможности разработанной 100-балльной шкалы у больных раком молочной железы T1–2N0M0

Р.М. Палтуев, А.Г. Кудайбергенова, В.Ф. Семиглазов, А.С. Артемьева, Т.Ю. Семиглазова, А.В. Комяхов, О.А. Волынщикова, В.В. Клименко, М.М. Урезкова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контакты: Руслан Маликович Палтуев paltuev@mail.ru

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее часто встречающееся онкологическое заболевание в женской популяции. За последние десятилетия смертность от РМЖ в мире несколько снизилась благодаря широкому внедрению маммографического скрининга, адъювантной и неоадъювантной системной терапии. Однако адъювантная химиотерапия в настоящее время уже не является общепринятым стандартом лечения.

Современные методики анализа молекулярно-генетического профиля опухоли позволяют выделить группу благоприятного прогноза среди больных HER2⁻ РМЖ с наличием экспрессии эстрогеновых рецепторов, которые не нуждаются в адъювантной химиотерапии. Несмотря на сложности внедрения молекулярно-генетического профилирования опухоли в рутинную практику, суррогатное определение подтипов РМЖ на основании оценки уровня экспрессии эстрогеновых, прогестероновых рецепторов, HER2, Ki-67 эффективно с точки зрения формирования индивидуального прогноза и выбора адъювантного лечения.

Все более актуальным становится изучение биологических маркеров РМЖ, являющихся альтернативой стандартным маркерам, широко применяемым в рутинной клинической практике. Целый ряд показателей, таких как p53, CK5/6, SMA, p63, PNH3, E-кадгерин, EGFR, FOXA1, рецепторы андрогенов, TILs и др., в многочисленных исследованиях демонстрируют предиктивную и/или прогностическую значимость. Результаты подобных исследований в будущем могут существенно повлиять на формирование новых подходов к лечению РМЖ.

Цель исследования – повысить эффективность системной терапии РМЖ, снизить количество необоснованных назначений, используя данные об индивидуальных иммуногистохимических характеристиках опухоли, и разработать прогностические шкалы для обеспечения персонализированного подхода к назначению адъювантного системного лечения РМЖ.

Материалы и методы. Проведено комплексное многоплановое исследование, включавшее сбор данных литературы о клинических, патоморфологических, прогностических и предиктивных факторах РМЖ, а также ретроспективное когортное исследование данных канцер-регистра, гистологические, иммуногистохимические исследования образцов опухолевой ткани больных РМЖ (ретроспективное когортное исследование), статистический анализ данных. Общая численность исследуемой популяции составила 1216 больных РМЖ T1–2N0M0.

Гистологические и иммуногистохимические исследования были выполнены в лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с использованием архивного материала – парафиновых блоков опухолей исследуемой группы. Для иммуногистохимических исследований архивный материал был окрашен антителами как к рутинно используемым маркерам (эстрогеновые, прогестероновые рецепторы, HER2, Ki-67), так и к изучаемым в настоящее время (CK14, FOXA1, FOXP3, PD-L1, P53, SMA, андрогеновые рецепторы, E-кадгерин, CD4, CD8, CK5/6, EGFR).

Проанализированы факторы риска летального исхода у пациентов данной группы с целью разработки прогностических шкал, проведено сравнение полученных результатов.

Результаты. Оценены наиболее значимые с клинической и статистической точек зрения факторы, влияющие на летальный исход, из числа которых на основе логистической регрессии выбраны 10 факторов, оказывающих наибольшее влияние на данную переменную. На основе полученных результатов построены балльные шкалы, в том числе регрессионная шкала, включающая 10 соответствующих факторов.

Анализ выживаемости пациенток групп высокого и низкого риска по регрессионной шкале продемонстрировал выраженные статистически значимые различия ($p < 0,00001$). Оценка эффективности адъювантной химиотерапии в объединенной группе среднего и высокого риска летального исхода по регрессионной шкале показала, что пациентки групп среднего и высокого рисков, получающие адъювантную химиотерапию, имели статистически значимые отличия в выживаемости ($p = 0,0057$).

Результаты применения регрессионной шкалы для показателя 10-летнего прогноза продемонстрировали достаточную чувствительность (58,05 %), специфичность (69,47 %) и эффективность (63,76 %).

Заключение. Разработанная регрессионная прогностическая шкала включает маркеры, для которых была выявлена высокая прогностическая значимость. Использованный в разработанной регрессионной шкале многофакторный подход к формированию прогноза исхода РМЖ на протяжении 10-летнего периода способствует повышению его точности и достоверности.

Ключевые слова: рак молочной железы, биомаркеры, прогностическая шкала, прогноз рака молочной железы

Для цитирования: Палтуев Р.М., Кудайбергенова А.Г., Семиглазов В.Ф. и др. Прогностические и предиктивные возможности разработанной 100-балльной шкалы у больных раком молочной железы T1–2N0M0. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(1):56–68. DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-56-68

Prognostic and predictive value of a novel 100-point scale in patients with T1–2N0M0 breast cancer

R.M. Paltuev, A.G. Kudaybergenova, V.F. Semiglazov, A.S. Artemyeva, T. Yu. Semiglazova, A.V. Komyakhov, O.A. Volynshchikova, V.V. Klimenko, M.M. Urezkova

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

Contacts: Ruslan Malikovich Paltuev paltuev@mail.ru

Background. Breast cancer is the most common cancer in women. In recent decades, global breast cancer mortality decreased due to the widely used mammographic screening, adjuvant, and neoadjuvant systemic therapy. However, adjuvant chemotherapy is no longer a widely accepted standard treatment.

Currently available techniques of molecular profiling of tumors allow the identification of a group with favorable prognosis among HER2⁻ breast cancer patients with estrogen receptor expression who do not require adjuvant chemotherapy. Despite the challenges to implementation of molecular profiling of the tumors into routine practice, the analysis of surrogate markers of breast cancer subtypes, such as expression of estrogen and progesterone receptors, HER2, Ki-67, is effective in terms of individual prognosis and the choice of adjuvant treatment.

Non-conventional breast cancer biomarkers serving as alternatives to standard ones used in routine clinical practice have become increasingly popular. A number of markers, such as p53, CK5/6, SMA, p63, PH 3, E-cadherin, EGFR, FOXA 1, androgen receptors, TILs, etc., have demonstrated their predictive and/or prognostic value in multiple studies. The results of such studies may significantly affect the development of new treatment approaches to breast cancer.

Aim. To increase the efficacy of systemic breast cancer therapy and reduce inappropriate prescriptions using individual immunohistochemical tumor characteristics, as well as to develop prognostic scales to ensure a tailored approach to adjuvant systemic treatment in breast cancer patients.

Materials and methods. We conducted a comprehensive study that included collection of literature data on clinical, pathomorphological, prognostic, and predictive factors of breast cancer, as well as a retrospective cohort study using the data from the cancer registry. We also performed histological and immunohistochemical examination of tumor tissue samples from breast cancer patients (for the retrospective cohort study) and statistical data analysis. A total of 1,216 patients with T1–2N0M0 breast cancer were included in this study.

Histological and immunohistochemical examinations of tissue samples (paraffin blocks) were conducted in the laboratory of N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology. We stained slides for both routinely used markers (including estrogen receptors, progesterone receptors, HER2, and Ki-67) and other markers (CK14, FOXA1, FOXP3, PD-L1, P53, SMA, androgen receptors, E-cadherin, CD4, CD8, CK5/6, EGFR).

We analyzed risk factors for lethal outcomes in patients from this group to develop prognostic scales and compared their results.

Results. We evaluated the most clinically and statistically significant factors affecting mortality. Using logistic regression, we chose 10 factors that had the greatest impact on the outcomes and then produced several scales, including a 10-point regression scale (based on 10 most significant factors identified).

Survival analysis in high-risk and low-risk patients using the regression scale demonstrated significant differences between these groups ($p < 0.00001$). The assessment of adjuvant chemotherapy efficacy in the combined group of intermediate- and high-risk patients (as estimated by the regression model) showed that intermediate- and high-risk patients receiving adjuvant chemotherapy had significant differences in their survival ($p = 0.0057$).

The regression scale for 10-year prognosis demonstrated sufficient sensitivity (58.05 %), specificity (69.47 %) and effectiveness (63.76 %).

Conclusion. Our regression prognostic scale includes markers with a high prognostic value. The multifactorial approach used in the developed regression scale for breast cancer 10-year prognosis increases its accuracy and reliability.

Keywords: breast cancer, biomarkers, prognostic scale, breast cancer prognosis

For citation: Paltuev R.M., Kудайбергенова А.Г., Семиглазов В.Ф. et al. Prognostic and predictive value of a novel 100-point scale in patients with T1–2N0M0 breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2023;19(1):56–68. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2023-19-1-56-68

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) – наиболее часто встречающееся онкологическое заболевание в женской популяции. Более 2 млн случаев в мире выявляют ежегодно. В России, по данным последнего десятилетия, РМЖ у женского населения является ведущей онкологической патологией (20,9 %) и основной причиной смертности от злокачественных новообразований (16,2 %). В период с 2008 по 2018 г. абсолютное число впервые выявленных случаев РМЖ увеличилось с 52 469 до 70 682, показатель заболеваемости на 100 тыс. населения вырос с 42,83 до 51,63 случая. По состоянию на 2018 г. в структуре онкологической заболеваемости РМЖ занимает 1-е место у женщин в возрасте 30–59 лет (27,2 %), 2-место – у женщин в возрасте 60 лет и старше (18,1 %) и 3-е место у лиц в возрасте 0–29 лет (7,0 %) [1].

За последние десятилетия смертность от РМЖ в мире несколько снизилась благодаря широкому внедрению маммографического скрининга, адъювантной и неoadъювантной системной терапии [2]. В то же время современный подход к выбору адъювантной терапии существенно отличается от принятого в прошлом. Адъювантная химиотерапия, ранее рассматриваемая в качестве обязательной при определенных клинических условиях, уже не является общепринятым стандартом лечения.

Биомаркеры играют важнейшую роль в лечении РМЖ. В настоящее время маркеры перестают рассматриваться в рамках привычного перечня (эстрогеновые рецепторы (ЭР), прогестероновые рецепторы (ПР), рецептор эпидермального фактора роста (HER2)). Маркером может считаться параметр, отражающий нормальный биологический процесс, патологический процесс, ответ на терапевтическое вмешательство [3]. Гистологические, иммуногистохимические, физиологические и радиологические параметры могут быть биомаркерами. Американским обществом клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) опубликованы рекомендации по клиническому использованию биомаркеров (помимо системы TNM) для выбора терапии при диссеминированном РМЖ [4] и адъювантной терапии при ранних стадиях РМЖ [5]. Несмотря на растущее число маркеров, используемых в клинической практике, пока их существенно меньше тех, что находятся на стадии изучения. Это обусловлено определенными трудностями внедрения маркеров в рутинную практику.

На основании достижений последних генетических исследований получено представление о генетическом

многообразии РМЖ, благодаря чему стало возможным выделение молекулярных подтипов РМЖ с характерными для них факторами риска, морфологическими признаками, особенностями ответа на лечение, отдаленными результатами, что впоследствии позволило разработать более адекватные терапевтические подходы к каждому из них.

В настоящее время методики анализа молекулярно-генетического профиля опухоли позволяют детально изучить свойства опухоли, а оценка экспрессии генов – выделить группу благоприятного прогноза среди больных HER2⁻ РМЖ с наличием экспрессии ЭР, которые не нуждаются в адъювантной химиотерапии. Доля больных с благоприятным прогнозом в данной группе может составлять не менее 40 %. Однако внедрение молекулярно-генетического профилирования опухоли в рутинную практику затруднено из-за высокой стоимости теста и отсутствия полученных в проспективных исследованиях доказательств прогностической и предиктивной ценности для выбора адъювантного лечения. Именно пациентам с ЭР⁺ HER2⁻ РМЖ может проводиться неоптимальная, избыточная химиотерапия. Суррогатное определение подтипов РМЖ на основании оценки уровня экспрессии ЭР, ПР, HER2, Ki-67 с помощью иммуногистохимических (ИГХ) методов эффективно с точки зрения формирования индивидуального прогноза и выбора адъювантного лечения [6]. Это доказывает ряд исследований, в которых определение подтипа опухоли проводилось с помощью суррогатных маркеров одновременно с анализом генетического профиля опухоли [7].

Все более актуальным становится изучение биологических маркеров РМЖ, являющихся альтернативой стандартным маркерам, которые широко применяются в рутинной клинической практике. Целый ряд показателей, таких как p53 [8], CK5/6 [9], SMA [10], p63 [11], PNH3 [12], E-кадгерин (E-cadherin) [13], EGFR [14], FOXA1 [15], андрогеновые рецепторы (AR) [16], TILs [17] и др., в многочисленных исследованиях демонстрируют предиктивную и/или прогностическую значимость. Это свидетельствует о том, что новые биологические маркеры РМЖ требуют дальнейшего подробного изучения. Результаты подобных исследований в будущем могут существенно повлиять на формирование новых подходов к лечению РМЖ.

Цель исследования – повысить эффективность системной терапии РМЖ, снизить количество необоснованных назначений, используя данные об индивидуальных иммуногистохимических характеристиках опухоли, и разработать прогностические шкалы для обеспечения

персонализированного подхода к назначению адьювантного системного лечения РМЖ.

Материалы и методы

План работы и общее описание дизайна исследования. Для проведения комплексных многоплановых исследований была разработана программа, которая включала следующие этапы:

1. Сбор первичной информации, анализ данных литературы по клиническим, патоморфологическим, прогностическим и предиктивным факторам при РМЖ.
2. Выбор исследуемой группы, сбор и обработка данных для оценки изучаемых анамнестических, клинических, патоморфологических и иммуногистохимических параметров (ретроспективное когортное исследование данных канцер-регистра).
3. Гистологические, иммуногистохимические исследования образцов ткани пациенток с РМЖ (ретроспективное когортное исследование).
4. Статистический анализ данных и интерпретация полученных результатов.
5. Разработка и внедрение способа многофакторного прогноза РМЖ.

Исследование было одобрено комитетом по этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Ретроспективный анализ данных канцер-регистра.

Проведено ретроспективное исследование, в рамках которого были проанализированы данные, полученные из объединенного канцер-регистра по РМЖ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург) за 2000–2012 гг.

Данные для расчета показателей безрецидивной и общей выживаемости были получены путем приглашения больных на периодические обследования, посредством прямых телефонных контактов с больными или их родственниками, путем выкопировки из амбулаторных карт, а также извлечены из базы данных о льготных категориях населения, баз данных отделов ЗАГС и МВД Санкт-Петербурга. Информация о выживаемости была получена в 85–92 % случаев (в зависимости от года лечения пациентки).

Для целей настоящего исследования был проведен ретроспективный анализ данных пациенток из канцер-регистра, имеющих T1–2N0M0 стадию на момент операции. Общая численность исследуемой популяции составила 1216 женщин. План анализа включал оценку следующих анамнестических, клинических, патоморфологических и иммуногистохимических данных канцер-регистра о пациентках исследуемой популяции: возраст на момент операции, стадия pTNM, размеры опухоли до лечения, вид неoadьювантной и адью-

вантной терапии, длительность наблюдения после операции, данные о рецидиве и выживаемости, степень гистологической злокачественности по Elston–Ellis, уровень экспрессии ЭР, ПР, HER2 (в случае отсутствия результатов лабораторных исследований в регистр вносились и затем анализировались данные, полученные по результатам анализа архивных материалов).

Основные характеристики пациенток исследуемой популяции приведены в табл. 1. Как видно из представленных результатов, средний (\pm SD) возраст пациенток на момент операции составлял $55,66 \pm 10,90$ года (диапазон 24–84 года), средний размер опухоли до лечения – $2,24 \pm 0,87$ см (диапазон 0,5–5,0 см), максимальный размер опухоли – $2,33 \pm 1,00$ см (диапазон 0,30–15,00 см).

Средние (\pm SD) значения оцениваемых маркеров составили: клеточная плотность – $5887,61 \pm 3192,83$ клетки/мм², уровень экспрессии ЭР – $3,80 \pm 3,94$ балла, ПР – $3,21 \pm 3,79$ балла, индекс пролиферации Ki-67 – $20,02 \pm 20,96$ %.

Медиана длительности наблюдения пациенток после операции составила 12 лет.

Летальный исход был зарегистрирован у 206 (16,9 %) из 1216 пациенток. Адьювантную (послеоперационную) терапию получили 1034 (85,0 %) женщины, 182 (15,0 %) пациентки находились под наблюдением.

Гистологические и иммуногистохимические исследования образцов ткани РМЖ. Гистологические и иммуногистохимические исследования были выполнены в лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. В рамках настоящей работы проведен анализ архивного материала из парафиновых блоков опухолей исследуемой популяции (1216 больных РМЖ T1–2N0M0).

Для иммуногистохимических исследований архивный материал был окрашен антителами как к широко используемым в настоящее время маркерам (ЭР, ПР, HER2, Ki-67), так и к малоизученным (CK14, FOXA1, FOXP3, PD-L1, P53, актин гладкомышечный (SMA), AR, E-cadherin, CD4, CD8, CK5/6, EGFR). Анализ образцов ткани проводился с использованием метода тканевых матриц. Характеристики используемых методик для каждого вида маркера представлены в табл. 2.

Методы статистического анализа. Для описания количественных показателей применялись среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Качественные показатели представлены в виде частот и долей в процентах. 95 % доверительные интервалы (ДИ) вокруг точечной оценки также представлены (где применимо).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11.

Таблица 1. Возраст больных и клинико-морфологические характеристики опухоли у пациенток исследуемой популяции ($n = 1216$)
Table 1. Patients' age, clinical and morphological characteristics of their tumors ($n = 1216$)

Показатель Parameter	n (%)	$M \pm SD$	Me [LQ; UQ]	Min–max
Возраст на момент операции, лет Age at surgery, years	1175 (96,63)	55,66 \pm 10,90	55,00 [48,00; 63,00]	24,00–84,00
Клеточная плотность, клеток/мм ² Cell density, cells/mm ²	723 (59,46)	5887,61 \pm 3 192,83	5 329,80 [4 276,00; 6 826,86]	940,84–48 521,89
ЭР, баллы по шкале Allred ER, Allred score	741 (60,94)	3,80 \pm 3,94	0,00 [0,00; 8,00]	0,00–8,00
ПР, баллы по шкале Allred PR, Allred score	741 (60,94)	3,21 \pm 3,79	0,00 [0,00; 8,00]	0,00–10,00
Ki-67, %	732 (60,20)	20,02 \pm 20,96	11,92 [5,35; 26,10]	0,00–96,76
Размер опухоли до лечения, см Pretreatment tumor size, cm	1109 (91,20)	2,24 \pm 0,87	2,00 [1,50; 2,80]	0,50–6,00
Максимальный размер опухоли, см Maximum tumor size, cm	1133 (93,17)	2,33 \pm 1,00	2,20 [1,50; 3,00]	0,30–15,00
Длительность наблюдения после операции, лет Postoperative follow-up duration, years	1191 (97,94)	12,27 \pm 3,60	12,00 [10,00; 16,00]	0,00–18,00

Примечание. ЭР – эстрогеновые рецепторы; ПР – прогестероновые рецепторы; n (%) – абсолютное число и доля пациенток исследуемой популяции с имеющимися данными по соответствующему параметру.
Note. ER – estrogen receptors; PR – progesterone receptors; n (%) – absolute number and proportion of patients in the study population for whom data is available.

Результаты

Анализ распределения прогностических и предиктивных маркеров РМЖ. Для целей настоящего исследования были проанализированы данные 1216 пациенток с T1–2N0M0 РМЖ. В исследуемой популяции преобладали женщины в возрасте ≥ 50 лет (69,1 %). Оценка по системе TNM продемонстрировала преобладание стадии T1N0M0 (55,2 %). Стадия T2N0M0 была верифицирована у 44,8 % когорты. У 52,0 % пациенток размер опухоли составлял более 2 см, у 46,2 % – от 1 до 2 см, у 1,8 % – менее 1 см.

При анализе гистологической злокачественности новообразований было установлено преобладание прогностически неблагоприятных степеней G₂ (47,5 %) и G₃ (36,9 %) опухолевого процесса, доля начальной степени формирования опухоли G₁ была наименьшей (15,6 %).

HER2⁺-статус наблюдался у 8,7 % женщин (иммуногистохимическая категория 3+), категория 0 (отсутствие экспрессии HER2) установлена у 70,6 %, категория 1+ – у 11,5 %, категория 2+ – у 9,2 % женщин.

В данном исследовании у 45,7 % женщин степень положительного окрашивания на ЭР достигла 7–8 бал-

лов. Максимальная экспрессия ПР была установлена в 35,4 % случаев.

Уровень Ki-67 был 5 % и более у 76,9 % женщин, при этом примерно у половины пациенток (47,7 %) уровень Ki-67 превысил 13 %.

Таким образом, внутри когорты с исходно сопоставимыми клиническими критериями опухоли (T1–2N0M0) регистрировался значительный разброс в распределении прогностических и предиктивных маркеров.

В рамках настоящего исследования анализ распределения редких маркеров в группах пациенток младше и старше 50 лет не выявил статистически значимых различий (табл. 3).

Разработка моделей прогностических шкал. Первый этап оценки включал однофакторный анализ факторов риска летального исхода для комплекса показателей. На основе полученных данных выбирались наиболее значимые со статистической и клинической точек зрения факторы, влияющие на параметр летального исхода. Среди них на основе логистической регрессии были выбраны 10 факторов, которые оказывают наибольшее влияние на данную переменную. Результаты

Таблица 2. Методы иммуногистохимических исследований образцов ткани опухоли

Table 2. Methods of immunohistochemical staining of tumor tissue samples

Антитело Antibody	Клон Clone	Производитель Manufacturer	Время инку- бации Incubation time	Титр Titer	Система визу- ализации Visualization system	Обработка Treatment
CK14	LL002	Leika	30 мин 30 min	1:50	EnVision Flex	TRS 9,0
FOXA1	SP133	CMQ	30 мин 30 min	1:100	EnVision Flex	TRS 9,0
FOXP3	EP 340	Epitomix	o/n	1:50	EnVision Flex	TRS 9,0
PD-L1	rmAb ZR3	GeneTech	50 мин 50 min	1:100	EnVision Flex	TRS 9,0
p53	Клон DO7	DAKO	30 мин 30 min	1:100	EnVision Flex	TRS 6,0
Актин гладкомышечный Smooth muscle actin	1A4	CMQ	30 мин 30 min	1:100	EnVision Flex	TRS 9,0
Андрогеновые рецепторы (AR) Androgen receptors (AR)	AR441	DAKO	30 мин 30 min	1:100	EnVision Flex	TRS 9,0
E-cadherin	M	DBS	30 мин 30 min	1:40	EnVision Flex	TRS 9,0
CD4	SP35	Ventana	32 мин 32 min	RTU	UltraView	CCI/96 °C/S
CD8	SP57	Ventana	32 мин 32 min	RTU	UltraView	CCI/96 °C
CK 5/6	D5/16B4	Ventana	32 мин 32 min	RTU	UltraView	CCI/96 °C/S64
EGFR	3C6	Ventana	36 мин 36 min	RTU	UltraView	Protease 1/8 мин/min
Эстрогеновые рецепторы (ER) Estrogen receptors (ER)	SP1	Ventana	36 мин 36 min	RTU	UltraView	CCI/98 °C/S64
HER2	4B5	Ventana	36 мин 36 min	RTU	UltraView	CCI/96 °C/S36
Ki-67	30.9	Ventana	32 мин 32 min	RTU	UltraView	CCI/96 °C/S64
Прогестероновые рецепторы (PR) Progesterone receptors (PR)	1E2	Ventana	24 мин 24 min	RTU	UltraView DAB	CCI/96 °C/S64
PD-L1	22C3	DAKO	По протоколу стейнера According to the stainer protocol			

Таблица 3. Распределение маркеров CK14, FOXA1, FOXP3, PD-L1, P53, SMA, AR, E-cadherin, CD4, CD8, CK5/6, EGFR в возрастных группах <50 лет и ≥50 лет

Table 3. Distribution of markers CK14, FOXA1, FOXP3, PD-L1, P53, SMA, AR, E-cadherin, CD4, CD8, CK5/6, EGFR in the age groups <50 years and ≥50 years

Маркер Marker	Возрастная группа, n/N (%) Age group, n/N (%)		p
	моложе 50 лет <50 years	50 лет и старше ≥50 years	
CK5	21/199 (10,6)	55/483 (11,4)	0,7529
SMA	3/70 (4,3)	6/176 (3,4)	0,7411
CK14	7/129 (5,4)	25/319 (7,8)	0,3697
p53	3/69 (4,3)	7/175 (4,0)	0,9018
E-cadherin	170/220 (77,3)	417/536 (77,8)	0,8748
EGFR	27/272 (9,9)	68/606 (11,2)	0,5680
CD4	237/266 (89,1)	482/591 (81,6)	0,0055
CD8	180/257 (70,0)	375/556 (67,4)	0,4602
FOXP3	67/111 (60,4)	106/213 (49,8)	0,0696
FOXA1	192/210 (91,4)	413/453 (91,2)	0,9127
Андрогеновые рецепторы (AR) Androgen receptors (AR)	185/286 (64,7)	392/599 (65,4)	0,8250
PD-L1	11/112 (9,8)	30/216 (13,9)	0,2909

Примечание. n – число пациенток в соответствующей категории; N – число пациенток с имеющимися данными по параметру.
Note. n – number of patients in this category; N – number of patients for whom data is available.

пошаговой логистической регрессии представлены в табл. 4.

Исходя из выделенных факторов были построены балльные шкалы с разным количеством факторов. Шкалы строились следующим образом: за каждый фактор, который присутствует у пациентки, начислялось по 1 баллу, при отсутствии данных – 0,5 балла. Названия шкал соответствовали количеству факторов, входящих в шкалу. Факторы всегда выбирались по порядку на основании влияния на прогнозируемую переменную «летальный исход». Сравнение этих шкал для использования в качестве модели с разрабатываемыми шкалами риска рецидива представлено в табл. 5.

На основании 3 шкал (шкалы 8, 9 и 10) были построены 100-балльные модели «регрессия 8», «регрессия 9», «регрессия 10» соответственно. Проведено сравнение всех моделей для прогнозирования целевого показателя. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что предложенные балльные регрессионные шкалы имеют лучшие показатели, чем традиционная шкала. Прогностической моделью, наилучшим образом предсказывающей 10-летнюю выживаемость, является регрессионная шкала («регрессия 10»).

Регрессионная прогностическая шкала. Регрессионная прогностическая шкала (патент на изобретение № 2763839 С1 от 11.01.2022 [18]) приведена в табл. 6.

Согласно количеству набранных баллов, все пациентки были разделены на 3 группы риска летального исхода: до 40 баллов – низкий риск, от 40 до 60 баллов – средний риск, более 60 баллов – высокий риск. Распределение пациенток исследуемой популяции на группы риска по регрессионной шкале представлено на рис. 1. Высокий риск прогрессирования злокачественного процесса был верифицирован только у 11,3 % участниц исследования.

Анализ рецепторного статуса опухоли в когортах с разным прогностическим риском по количеству баллов показал, что низкий риск прогрессирования злокачественного процесса у 85,53 % женщин был ассоциирован с положительным стероидным статусом (ЭР⁺/ПР[±]) и HER2⁻ (рис. 2). Доля данного типа опухоли в среднем в 1,5 раза снижалась по мере увеличения риска прогрессирования РМЖ, достигая 55,89 и 55,24 % в когортах со средним и высоким риском неблагоприятного развития заболевания соответственно. РМЖ, для которого были характерны отрицательный

Таблица 4. Результаты пошаговой логистической регрессии для прогнозирования показателя «летальный исход»

Table 4. Stepwise logistic regression for predicting lethal outcomes

№	Фактор Factor	AuROC	Изменение AuROC AuROC change	p
1	Наличие экспрессии СК14 Expression of CK14	0,612	0,112	0,0159
2	Уровень экспрессии FOXP3 – 0 FOXP3 expression score of 0	0,635	0,023	0,0048
3	Стадия T2N0M0 Stage T2N0M0	0,639	0,004	0,0056
4	Наличие экспрессии E-cadherin Expression of E-cadherin	0,647	0,008	0,1405
5	Наличие экспрессии p53 Expression of p53	0,652	0,005	0,0073
6	Уровень экспрессии HER2 – 3 HER2 expression score of 3	0,662	0,010	0,0123
7	Количество Т-лимфоцитов CD8+ >0 CD8+ T-cell count >0	0,663	0,001	0,0351
8	Наличие экспрессии EGFR Expression of EGFR	0,665	0,002	0,3987
9	Степень дифференцировки опухоли G2, G3 Tumor grade G2, G3	0,667	0,002	0,2228
10	Количество Т-лимфоцитов CD4+ >0 CD4+ T-cell count >0	0,669	0,001	0,4719

Таблица 5. Результаты сравнения балльных шкал для прогноза показателя «летальный исход»

Table 5. Comparison of different scales for predicting lethal outcomes

Шкала Scale	Точка отсечения Cut-off value	AuROC	Чувстви- тельность, % Sensitivity, %	Специфич- ность, % Specificity, %	Эффектив- ность, % Effectiveness, %	χ^2
Шкала 8 Scale 8	3,5	0,67	76,70	49,11	62,90	46,0957
Шкала 9 Scale 9	4,5	0,67	67,48	58,22	62,85	45,4534
Шкала 10 (регрессионная) Scale 10 (regression)	6,0	0,65	64,56	57,33	60,94	32,9671
Традиционная шкала Traditional scale	4,0	0,57	45,63	61,98	53,81	4,1548

Примечание. Шкала 8: наличие экспрессии СК14, E-cadherin, p53, EGFR; уровень экспрессии FOXP3 – 0, HER2 – 3; T2N0M0; CD8 >0 (8 факторов).

Шкала 9: наличие экспрессии СК14, E-cadherin, p53, EGFR; уровень экспрессии FOXP3 – 0, HER2 – 3; T2N0M0; CD8 >0; степень дифференцировки – G2, G3 (9 факторов).

Шкала 10: наличие экспрессии СК14, E-cadherin, p53, EGFR; уровень экспрессии FOXP3 – 0, HER2 – 3; T2N0M0; CD8 >0; степень дифференцировки – G2, G3; CD4 >0 (10 факторов).

Традиционная шкала: T2N0M0; экспрессия прогестероновых рецепторов <8, эстрогеновых рецепторов <8; G2, G3; HER2 – 3; Ki-67 >5 % (6 факторов).

Note. Scale 8: expression of CK14, E-cadherin, p53, and EGFR; expression scores: FOXP3 – 0, HER2 – 3; T2N0M0; CD8 count >0 (8 factors).

Scale 9: expression of CK14, E-cadherin, p53, and EGFR; expression score: FOXP3 – 0, HER2 – 3; T2N0M0; CD8 count >0; differentiation grade – G2, G3 (9 factors).

Scale 10: expression of CK14, E-cadherin, p53, and EGFR; expression levels: FOXP3 – 0, HER2 – 3; T2N0M0; CD8 count >0; differentiation grade – G2, G3; CD4 count >0 (10 factors).

Traditional scale: T2N0M0; expression score: progesterone receptors <8, estrogen receptor <8, HER2 – 3; G2, G3; Ki-67 >5 % (6 factors).

Таблица 6. Прогностическая шкала альтернативных маркеров рака молочной железы

Table 6. Prognostic scale of alternative breast cancer markers

Фактор Factor	Коэффициент Coefficient	Баллы Score
Наличие экспрессии СК14 Expression of CK14	0,903	16
Уровень экспрессии FOXP3 – 0 FOXP3 expression score of 0	0,833	15
T2N0M0	0,310	10
Наличие экспрессии E-cadherin Expression of E-cadherin	0,342	6
Наличие экспрессии p53 Expression of p53	1,060	19
Уровень экспрессии HER2 – 3 HER2 expression score of 3	0,709	13
Количество Т-лимфоцитов CD8+ >0 CD8+ T-cell count > 0	0,495	9
Наличие экспрессии EGFR Expression of EGFR	0,233	4
Степень дифференцировки G ₂ , G ₃ Tumor grade G ₂ , G ₃	0,296	5
Количество Т-лимфоцитов CD4+ >0 CD4+ T-cell count > 0	0,179	3
Сумма Total	5,607	100

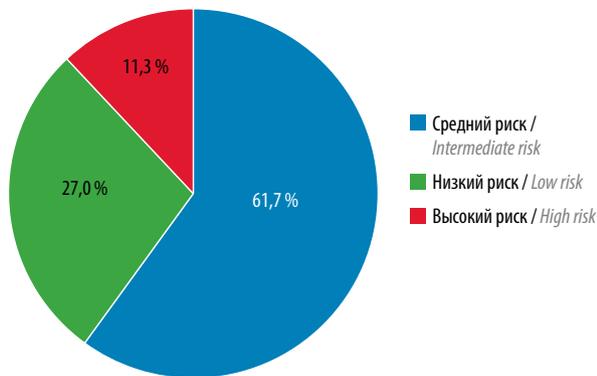


Рис. 1. Распределение пациенток по группам риска на основании оценок по регрессионной шкале

Fig. 1. Risk stratification of patients using the regression scale

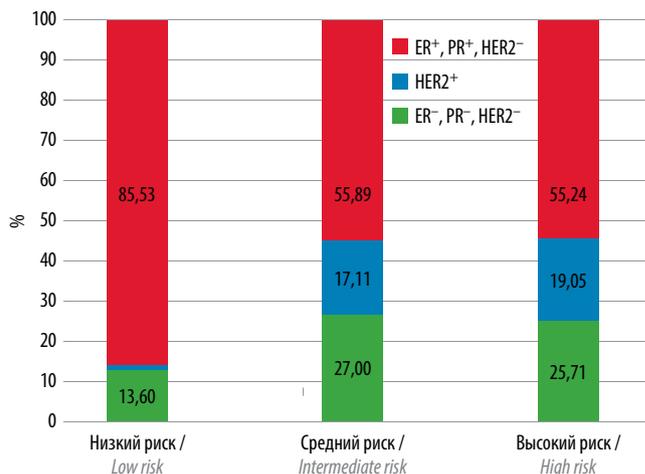


Рис. 2. Распределение пациенток с разным рецепторным статусом в подгруппах низкого, среднего и высокого риска летального исхода по регрессионной шкале. ER – эстрогеновые рецепторы; PR – прогестероновые рецепторы

Fig. 2. Distribution of patients with different receptor status in the subgroups of low, intermediate, and high risk (as estimated using the regression scale). ER – estrogen receptors; PR – progesterone receptors

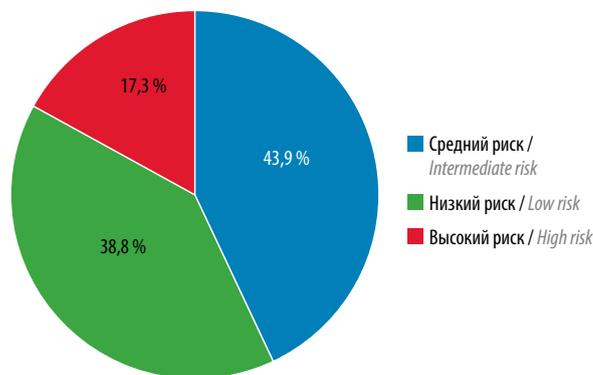


Рис. 3. Деление пациенток группы с ER-, PR-, HER2- статусом по риску, исходя из баллов регрессионной шкалы. ER – эстрогеновые рецепторы; PR – прогестероновые рецепторы

Fig. 3. Risk stratification of patients with ER-, PR-, and HER2- tumors using the regression scale. ER – estrogen receptors; PR – progesterone receptors

стероидный статус (ЭР⁻/ПР⁻) и HER2⁻, был верифицирован только у 13,16 % пациенток когорты с благоприятным развитием заболевания. По мере увеличения риска прогрессирования РМЖ доля женщин с данной характеристикой рецепторного статуса в среднем двукратно увеличивалась.

Группы риска пациенток с ЭР⁻, ПР⁻, HER2⁻ статусом представлены на рис. 3. Почти у половины пациенток исследуемой популяции (43,9 %) был верифицирован средний риск неблагоприятных событий. Высокий риск прогрессирования РМЖ был верифицирован только у 1/5 (17,3 %) обследованных женщин, низкий риск – у 38,8 %.

Результаты оценки летальности за 5 и 10 лет в группах различного риска по регрессионной шкале приведены на рис. 4. Летальность в течение 10 лет в группе высокого риска была в 2,5 раза выше таковой в группе низкого риска (25,7 % против 10,0 %). Согласно представленным результатам статистического анализа, 5-летняя летальность, достигнув максимальных значений в группе высокого риска, составила только 5,8 %. Относительно 5-летнего срока наблюдения на временном отрезке 10 лет отмечался рост летальности в 3 раза в группе низкого риска и более чем в 4 раза в когорте со средним риском. В когорте с высоким риском неблагоприятного течения заболевания летальность на 10-летнем отрезке времени достигла 30,4 %, 5-кратно превысив значения 5-летней летальности. Таким образом, отличия между группами низкого и сред-



Рис. 4. Летальность в группах низкого, среднего и высокого риска по регрессионной шкале

Fig. 4. Mortality in low-, intermediate-, and high-risk patients estimated using the regression scale

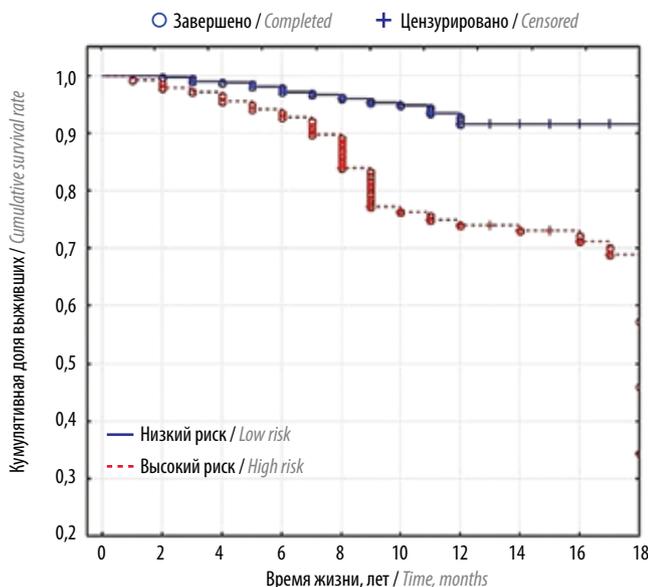


Рис. 5. Кривые Каплана–Майера, отражающие общую выживаемость для групп высокого и низкого риска по регрессионной шкале

Fig. 5. Kaplan–Meier curves for overall survival of low- and high-risk patients estimated using the regression scale

него риска регистрировались при сроке наблюдения 5 и 10 лет.

Анализ выживаемости у пациенток групп высокого и низкого риска по регрессионной шкале продемонстрировал выраженные статистически значимые различия ($p < 0,00001$) (рис. 5).

Кумулятивные доли выживших на 10-летнем этапе составили 77,3 и 94,0 % для групп высокого и низкого риска соответственно. Отношение рисков (hazard ratio) в регрессионной модели Кокса группы высокого риска к группе низкого риска составило 3,29 (95 % ДИ 2,01–5,38).

Результаты оценки эффективности адъювантной химиотерапии в объединенной группе среднего и высокого риска летального исхода по регрессионной шкале представлены на рис. 6. Пациентки групп среднего и высокого рисков (от 40 баллов и выше), получающие адъювантную химиотерапию, имели статистически значимые отличия в выживаемости ($p = 0,0057$).

Кумулятивные доли выживших на 10-летнем этапе составили 88,6 % в группе с химиотерапией и 84,9 % в группе без химиотерапии. Отношение рисков в регрессионной модели Кокса группы без химиотерапии к группе с химиотерапией составило 1,53 (95 % ДИ 1,12–2,08).

Результаты регрессионной шкалы для показателя летального исхода на 10-летнем этапе продемонстрировали достаточную чувствительность (58,05 %), специфичность (69,47 %) и эффективность (63,76 %) (табл. 7, рис. 7).

Таким образом, в основе регрессионной шкалы лежат более точные иммуногистохимические методы оценки.

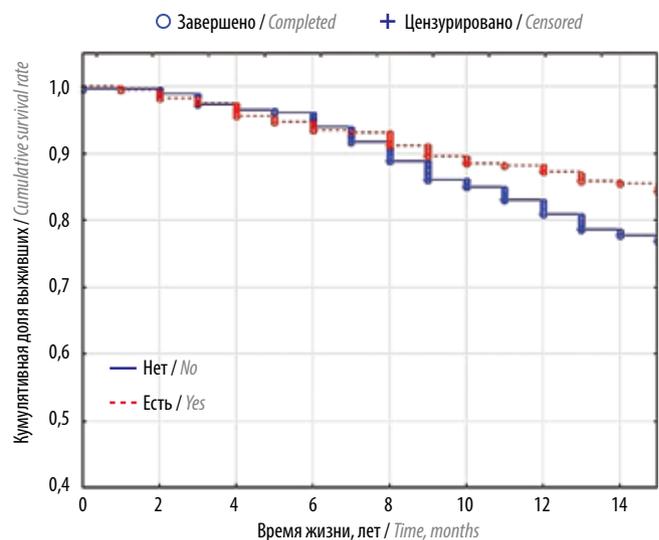


Рис. 6. Кривые Каплана–Майера, отражающие общую выживаемость в зависимости от адъювантной химиотерапии в объединенной группе среднего и высокого риска по регрессионной шкале

Fig. 6. Kaplan–Meier curves for overall survival in a combined group of intermediate- and high-risk patients (as estimated using the regression scale) depending on adjuvant chemotherapy

Таблица 7. Результаты сравнения традиционной и регрессионной шкал для показателя «летальный исход» на 10-летнем этапе

Table 7. Comparison of the traditional and regression scales for predicting lethal outcomes at the 10-year stage

Показатель Parameter	Традиционная шкала Traditional scale	Регрессионная шкала Regression scale
Чувствительность, % Sensitivity, %	80,49	58,05
Специфичность, % Specificity, %	36,92	69,47
Эффективность, % Effectiveness, %	58,7	63,76
AuROC	0,61	0,67

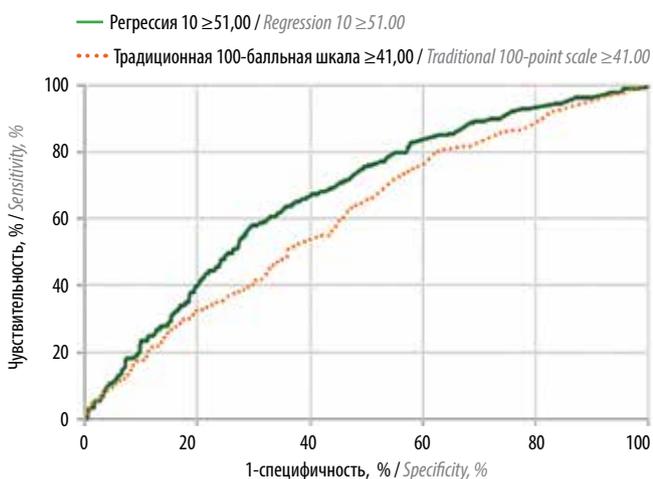


Рис. 7. ROC-кривая для традиционной и регрессионной шкал для 10-летней выживаемости

Fig. 7. ROC curves for the traditional and regression scales for 10-year survival

Заключение

Разработанная регрессионная прогностическая шкала включает как традиционные, так и малоизученные маркеры, для которых была выявлена высокая прогностическая значимость. К последним относится FOXP3 — белок, вовлеченный в иммунные реакции, функционирующий как регулятор (транскрипционный

фактор) регуляторных Т-клеток. Прогностическая значимость указанного белка при РМЖ отмечается в ряде исследований [19–21]. СК14 относится к группе цитокератинов — тканеспецифических белков промежуточных филаментов. E-cadherin — маркер межклеточной адгезии эпителиальных клеток, утрата его экспрессии в раковых клетках является признаком частичной потери эпителиального фенотипа [22, 23]. p53 — транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл, выполняет функцию супрессора образования злокачественных опухолей [24–26]. Прогностическая значимость указанных белков при РМЖ отмечается в ряде исследований [27]. Т-лимфоциты CD8⁺ (цитотоксические) и CD4⁺ (регуляторные) — одни из ключевых участников клеточного звена иммунитета у больных РМЖ, их прогностическая и предиктивная значимость также установлена целым рядом исследований [20, 21, 28–32].

Анализ выживаемости у пациенток групп высокого и низкого риска по регрессионной шкале продемонстрировал выраженные статистически значимые различия между группами ($p < 0,00001$). Кумулятивные доли выживших на 10-летнем этапе составили 77,3 и 94,0 % для групп высокого и низкого риска соответственно. Отношение рисков в регрессионной модели Кокса группы высокого риска к группе низкого риска составило 3,29 (95 % ДИ 2,01–5,38).

Анализ эффективности адъювантной химиотерапии в объединенной группе среднего и высокого риска летального исхода по регрессионной шкале показал статистически значимое преимущество ($p = 0,0057$) назначения адъювантной химиотерапии у пациенток групп среднего и высокого риска (от 40 баллов и выше). Кумулятивные доли выживших на 10-летнем этапе составили 88,6 % в группе с химиотерапией и 84,9 % в группе без химиотерапии. Отношение рисков в регрессионной модели Кокса группы без химиотерапии к группе с химиотерапией составило 1,53 (95 % ДИ 1,12–2,08).

Использованный в разработанной регрессионной шкале многофакторный подход к формированию прогноза РМЖ способствует повышению точности и достоверности прогноза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петрова. М.: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrov. Moscow: P. Herten Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2019. 250 p. (In Russ.).
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365(9472):1687–717. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66544-0

3. FDA-NIH Biomarker Working Group BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. FDA-NIH Biomarker Working Group, Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US), 2016.
4. Axelsson C.K., Mouridsen H.T., Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Eur J Cancer* 1992;28A(8–9):1415–8. DOI: 10.1016/0959-8049(92)90534-9
5. Harris L.N., Ismaila N., McShane L.M. et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016;10(34):1134–50. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.2289
6. Bartlett J.M.S., Sgroi D.C., Treuner K. et al. Breast Cancer Index and prediction of benefit from extended endocrine therapy in breast cancer patients treated in the adjuvant tamoxifen to offer more? (aTTom) trial. *Ann Oncol* 2019;30(11):1776–83. DOI: 10.1093/annonc/mdz289
7. Cheang M.C.U., Chia S.K., Voduc D. et al. Ki-67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(10):736–50. DOI: 10.1093/jnci/djp082
8. Lee S.K., Bae S.Y., Lee J.H. et al. Distinguishing low-risk luminal a breast cancer subtypes with Ki-67 and p53 is more predictive of long-term survival. *PLoS One* 2015;10(8):e0124658. DOI: 10.1371/journal.pone.0124658
9. Abdelrahman A.E., Rashed H.E., Abdelgawad M., Abdelhamid M.I. Prognostic impact of EGFR and cytokeratin 5/6 immunohistochemical expression in triple-negative breast cancer. *Ann Diagn Pathol* 2017;28:43–53. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2017.01.009
10. Chang H.Y., Nuyten D.S.A., Sneddon J.B. et al. Robustness, scalability, and integration of a wound-response gene expression signature in predicting breast cancer survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(10):3738–43. DOI: 10.1073/pnas.0409462102
11. Di Franco S., Sala G., Todaro M. p63 role in breast cancer. *Aging (Albany NY)* 2016;8(10):2256–7. DOI: 10.18632/aging.101042
12. Hao Q., Dai C., Deng Y. et al. Pooling analysis on prognostic value of PNH3 expression in cancer patients. *Cancer Manag Res* 2018;10:2279–88. DOI: 10.2147/CMAR.S167569
13. Abd El-Rehim D.M., Pinder S.E., Paish C.E. et al. Expression of luminal and basal cytokeratins in human breast carcinoma. *J Pathol* 2004;203(2):661–71. DOI: 10.1002/path.1559
14. Masuda H., Zhang D., Bartholomeusz C. et al. Role of epidermal growth factor receptor in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012;136(2):331–45. DOI: 10.1007/s10549-012-2289-9
15. Bernardo G.M., Keri R.A. FOXA1: a transcription factor with parallel functions in development and cancer. *Biosci Rep* 2012;32(2):113–30. DOI: 10.1042/BSR20110046
16. Higgins M.J., Wolff A.C. The androgen receptor in breast cancer: learning from the past. *Breast Cancer Res Treat* 2010;124(3): 619–21. DOI: 10.1007/s10549-010-0864-5
17. Dieci M.V., Radosvic-Robin N., Fineberg S. et al. Update on tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer, including recommendations to assess TILs in residual disease after neoadjuvant therapy and in carcinoma *in situ*: a report of the International Immuno-Oncology Biomarker Working Group on Breast Cancer. *Semin Cancer Biol* 2018;52(Pt 2):16–25. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.10.003
18. Палтуев Р.М., Кудайбергенова А.Г., Семиглазов В.Ф. и др. Способ многофакторного прогноза рака молочной железы. Патент на изобретение № RU 2763839 C1 от 11.01.2022 (заявка № 2021112377 от 27.04.2021).
19. Paltuev R.M., Kudaybergenova A.G., Semiglazov V.F. et al. Method for multivariate prognosis of breast cancer. Patent for invention No. RU 2763839 C1, dated 11.01.2022 (application No. 2021112377, dated 27.04.2021). (In Russ.)
19. Целуйко А.И., Семиглазов В.Ф., Кудайбергенова А.Г. и др. Некоторые аспекты противоопухолевого иммунитета при раке молочной железы. *Эффективная фармакотерапия* 2021;17(2):6–14. Tseluyko A.I., Semiglazov V.F., Kudaybergenova A.G. et al. Some aspects of antitumor immunity in breast cancer. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy* 2021;17(2):6–14. (In Russ.)
20. Jiang X., Shapiro D.J. The immune system and inflammation in breast cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2014;382(1):673–82. DOI: 10.1016/j.mce.2013.06.003
21. Oda N., Shimazu K., Naoi Y. 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
22. Adamo B., Ricciardi G.R.R., Ieni A. et al. The prognostic significance of combined androgen receptor, E-cadherin, Ki-67 and CK5/6 expression in patients with triple negative breast cancer. *Oncotarget* 2017;8(44):76974–86. DOI: 10.18632/oncotarget.20293
23. Ionescu Popescu C., Giuşcă S.E., Liliac L. et al. E-cadherin expression in molecular types of breast carcinoma. *Rom J Morphol Embryol* 2013;54(2):267–73.
24. Alsner J., Yilmaz M., Guldborg P. et al. Heterogeneity in the clinical phenotype of TP53 mutations in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2000;10(6):3923–31. DOI: 10.1186/bcr109
25. Mazars R., Spinardi L., BenCheikh M. et al. p53 mutations occur in aggressive breast cancer. *Cancer Res* 1992;52(14):3918–23.
26. Pharoah P.D., Day N.E., Caldas C. Somatic mutations in the p53 gene and prognosis in breast cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 1999;80(12):1968–73. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690628
27. Клименко В.В. Молекулярные маркеры эффективности предоперационной химиотерапии местно-распространенного рака молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2015. 24 с. Klimenko V.V. Molecular markers of the effectiveness of preoperative chemotherapy for locally advanced breast cancer. Abstract of dissertation for the degree of candidate of medical sciences. Saint Petersburg, 2015. 24 p. (In Russ.)
28. De Jong V.M.T., Wang Y., Opdam M. et al. Prognostic value of tumour infiltrating lymphocytes in young triple negative breast cancer patients who did not receive adjuvant systemic treatment; by the PARADIGM study group. *Ann Oncol* 2020;31:S303–S39.
29. Gao Z.H., Li C.X., Liu M., Jiang J.Y. Predictive and prognostic role of tumour-infiltrating lymphocytes in breast cancer patients with different molecular subtypes: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2020;20(1):1150. DOI: 10.1186/s12885-020-07654-y
30. Loi S., Michiels S., Adams S. et al. The journey of tumor-infiltrating lymphocytes as a biomarker in breast cancer: clinical utility in an era of checkpoint inhibition. *Ann Oncol* 2021;32(10):1236–44. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.07.007
31. Park J., Jonas S.F., Bataillon G. et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with early-stage triple-negative breast cancers (TNBC) who did not receive adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2019;30(12):1941–9. DOI: 10.1093/annonc/mdz395
32. Seo A.N., Lee H.J., Kim E.J. 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

Вклад авторов

Р.М. Палтуев: разработка дизайна исследования, сбор данных для анализа, анализ полученных данных, написание статьи;

А.Г. Кудайбергенова, А.С. Артемьева, М.М. Урезкова: проведение иммуногистохимических исследований;

В.Ф. Семиглазов, Т.Ю. Семиглазова, А.В. Комяхов, О.А. Волынщикова, В.В. Клименко: сбор данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contribution

R.M. Paltuev: research design development, data collection for analysis, analysis of the data obtained, article writing;

A.G. Kudaybergenova, A.S. Artemyeva, M.M. Urezkova: immunohistochemical studies;

V.F. Semiglazov, T.Yu. Semiglazova, A.V. Komyakhov, O.A. Volynschikova, V.V. Klimenko: data collection for analysis, analysis of the data obtained.

ORCID авторов / ORCID of authors

Р.М. Палтуев / R.M. Paltuev: <https://orcid.org/0000-0002-0871-9453>

А.Г. Кудайбергенова / A.G. Kudaybergenova: <https://orcid.org/0000-0001-7797-088X>

В.Ф. Семиглазов / V.F. Semiglazov: <https://orcid.org/0000-0003-0077-9619>

Т.Ю. Семиглазова / T.Yu. Semiglazova: <https://orcid.org/0000-0002-0871-9453>

А.В. Комяхов / A.V. Komyakhov: <https://orcid.org/00000-0002-6598-1669>

О.А. Волынщикова / O.A. Volynschikova: <https://orcid.org/0009-0001-9454-1320>

В.В. Клименко / V.V. Klimenko: <https://orcid.org/0000-0003-1079-4492>

М.М. Урезкова / M.M. Urezkova: <https://orcid.org/0000-0002-4242-2629>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование было одобрено комитетом по этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Compliance with patient rights and rules of bioethics. The study was approved by the Ethics Committee of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.