

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-60-68>



# Предикторы формирования противоопухолевого иммунитета у больных раком молочной железы и анализ результатов применения ингибиторов иммунных контрольных точек

**А. В. Султанбаев**

*ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан; Республика Башкортостан, 450054 Уфа, проспект Октября, 73/1;  
ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр» Минздрава Республики Башкортостан; Республика Башкортостан, 450076 Уфа, ул. Гафури, 74;  
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Республика Башкортостан, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3*

**Контакты:** Александр Валерьевич Султанбаев [rkodrb@yandex.ru](mailto:rkodrb@yandex.ru)

Рак молочной железы (РМЖ) представляет собой одну из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований среди женщин и является ведущей причиной онкологической летальности. Это сложное и гетерогенное заболевание формируется с гиперэкспрессией различных рецепторов на поверхности опухолевых клеток. Несмотря на значительные достижения в терапии раннего и метастатического РМЖ, у определенной группы пациентов на фоне традиционных методов лечения наблюдается прогрессирование заболевания, что указывает на иммуносупрессию или дефект иммунной системы.

Цель работы – обзор данных научной литературы об основных механизмах формирования противоопухолевого иммунитета при РМЖ и перспективах применения иммунотерапии.

Ранее РМЖ не считался особо иммуногенной опухолью, однако новые данные показывают, что различные подтипы опухоли отвечают на иммунотерапию, что открывает новые перспективы применения ингибиторов иммунных контрольных точек. Из вышеизложенного следует, что особенности иммунного микроокружения опухоли и наличие инфильтрирующих опухоль лимфоцитов становятся важными маркерами ответа на иммунотерапию. Для определенных морфологических подтипов РМЖ по данным клинических исследований отмечено, что использование ингибиторов контрольных точек в сочетании с химиотерапией улучшает ответ на терапию. Подобные исследования подтверждают, что применение иммунотерапии может увеличить выживаемость пациентов даже при наличии остаточной опухоли после неoadъювантного лечения. В представленном анализе источников литературы отмечено, что канцерогенез РМЖ сопровождается иммуносупрессией. При этом количественный анализ различных предикторов позволяет определить эффективность применения иммунных препаратов. Таким образом, учитывая многообразие подтипов РМЖ и множество факторов, влияющих на эффективность лечения, становится очевидным, что тщательный отбор пациентов и персонализированный подход к иммунотерапии необходимы для достижения оптимальных результатов. В дальнейшем следует продолжить исследования в области биомаркеров, чтобы лучше прогнозировать ответ опухоли на иммунотерапию.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, мутационная нагрузка опухоли, PD-1, PD-L1, иммунотерапия

**Для цитирования:** Султанбаев А. В. Предикторы формирования противоопухолевого иммунитета у больных раком молочной железы и анализ результатов применения ингибиторов иммунных контрольных точек. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(2):60–8.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-60-68>

## Predictors of the formation of antitumor immunity in breast cancer patients and the analysis of the results of the use of immune checkpoint inhibitors

*A. V. Sultanbaev*

*Republican Clinical Oncology Dispensary, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 73/1 Prospekt Oktyabrya, Ufa 450054, Russia;*

Republican Center for Medical Genetics, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 74 Gafuri St., Ufa 450076, Republic of Bashkortostan;  
Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Republic of Bashkortostan

**Contacts:** Aleksandr Valeryevich Sultanbaev [rkodrb@yandex.ru](mailto:rkodrb@yandex.ru)

Breast cancer (BC) is one of the most common forms of malignant neoplasms among women and is the leading cause of cancer-related mortality. This complex and heterogeneous disease is formed depending on the presence of overexpression of various receptors on the surface of tumor cells. Despite significant advances in the therapy of early and metastatic BC, many patients continue to demonstrate disease progression against the background of traditional treatment methods, which indicates immunosuppression or a defect in the immune system.

The aim of this work is to review the scientific literature on the main mechanisms of antitumor immunity in patients with BC and the prospects for the use of immunotherapy.

Previously, BC was not considered a particularly immunogenic tumor, but new data show that different tumor subtypes can exhibit immunogenicity, which opens up new prospects for the use of immune checkpoint inhibitors. Features of the tumor immune microenvironment and the presence of tumor infiltrating lymphocytes are becoming important markers that help predict responses to immunotherapy. The effectiveness of such approaches is demonstrated by clinical studies, where the use of immune checkpoint inhibitors in combination with chemotherapy has shown an improvement in the response to therapy. Such studies confirm that even in cases where there is a residual tumor after neoadjuvant treatment, the use of immunotherapy can increase survival. From the presented analysis of literature sources, it follows that BC carcinogenesis is accompanied by suppression of the antitumor activity of the immune system. Quantitative analysis of various predictors allows us to determine the effectiveness of immune drugs. Thus, given the diversity of BC subtypes and many factors affecting the effectiveness of treatment, it becomes obvious that careful patient selection and a personalized approach to immunotherapy are necessary to achieve optimal results. In the future, research in the field of biomarkers should be continued to better predict the response to immunotherapy and minimize adverse effects.

**Keywords:** breast cancer, tumor mutational burden, PD-1, PD-L1, immunotherapy

**For citation:** Sultanbaev A.V. Predictors of the formation of antitumor immunity in breast cancer patients and the analysis of the results of the use of immune checkpoint inhibitors. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2025;21(2):60–8. (In Russ.).  
DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-2-60-68>

## Введение

В структуре злокачественных новообразований рак молочной железы (РМЖ) среди женского населения занимает лидирующую позицию по заболеваемости, а также является ведущей причиной смерти [1]. РМЖ – сложное гетерогенное заболевание, определяемое наличием или отсутствием гиперэкспрессии различных рецепторов на поверхности опухолевых клеток. В зависимости от рецепторного статуса опухоли, наличия или отсутствия рецепторов HER2/неу, а также уровня пролиферативной активности выделяют 5 молекулярно-биологических подтипов РМЖ [2], различающихся в плане прогнозов и тактики лечения пациенток.

Несмотря на то что подходы к лечению раннего и метастатического РМЖ в последние годы значительно улучшились, у большинства пациенток на фоне традиционных методов лечения наблюдается прогрессирование заболевания [3]. В частности, нерешенными остаются проблемы гетерогенности опухоли, сложности в достижении полного патоморфологического ответа (pathological complete response, pCR) и вопросы снижения риска рецидива при раннем РМЖ. В данной ситуации персонализированный подход к лечению пациенток позволяет улучшить результаты терапии.

В условиях персонифицированного подхода к терапии существует большая потребность в расширении существующего арсенала терапевтических возможностей при минимизации токсичности и сохранении качества жизни пациенток.

Роль иммунной системы в надзоре за злокачественными клетками при РМЖ известна уже много лет. При этом в последние годы иммунотерапия РМЖ стала многообещающим направлением в лечении. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (ИКТИО) значительно улучшили результаты лечения множества подвидов злокачественных новообразований [4, 5].

Целью данной работы является обзор данных научной литературы о формировании противоопухолевого иммунитета при РМЖ и перспективах применения иммунотерапии.

Из источников литературы и данных клинической практики следует, что РМЖ никогда не считался иммуногенной опухолью. Тем не менее ряд исследований продемонстрировали, что некоторые трижды негативные (ТН) опухоли молочной железы являются иммуногенными, проявляют устойчивость к химиотерапии и имеют плохой прогноз [5]. Было показано, что эти раковые клетки экспрессируют антигены, которые

в последующем иммунокомпетентными клетками идентифицируются как мишени [3] и являются маркером для применения ИКТИО.

В практической медицине при назначении иммунотерапии актуальным остается выявление группы пациентов, у которых она будет демонстрировать объективный ответ [5–7]. Из вышеизложенного следует, что в современных исследованиях в области иммунотерапии РМЖ определение маркеров чувствительности к противоопухолевым препаратам является одной из важных целей.

Первым шагом к правильной оценке иммунного ответа у больных РМЖ стала идентификация инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (tumor infiltrating lymphocytes, TILs) [8]. Иммунное микроокружение опухоли имеет прогностическое значение для РМЖ [9]. Отмечено, что достижение pCR в качестве непрерывного параметра коррелирует с уровнем TILs. В разных исследованиях отмечено, что при проведении противоопухолевой лекарственной терапии РМЖ пациенты с преобладанием TILs имеют лучший клинический исход [10]. В частности, уровень TILs при трижды негативном и HER2-положительном РМЖ находит применение в клинической практике. Однако при гормоноположительном РМЖ его прогностическая ценность остается незначительной [10], что объясняется особенностью канцерогенеза и иммунного ответа у данной группы пациентов.

Клинические исследования у больных РМЖ с остаточной опухолью после неоадьювантной химиотерапии демонстрируют, что TILs является надежным биомаркером для определения дальнейшей тактики лечения [11], что указывает на противоопухолевую активность иммунной системы.

У больных с различными гистологическими вариантами злокачественных новообразований проводится множество исследований по применению различных иммунных препаратов как в монорежиме, так и в комбинации с другими препаратами. ИКТИО были исследованы также при РМЖ в качестве отдельных агентов и в сочетании с химио- и таргетными препаратами, такими как моноклональные антитела, ингибиторы циклинзависимой киназы 4/6 и др. Клинические исследования в этой области продемонстрировали различные исходы для ИКТИО, причем некоторые из этих препаратов показали хорошие результаты, что привело к их регистрации [12–14], в то время как при применении других отмечено отсутствие эффективности или проблемы с безопасностью. Эти неоднозначные результаты свидетельствуют о необходимости более глубокого понимания микроокружения опухоли и ее взаимодействия с ИКТИО как отдельно, так и в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами.

При назначении ИКТИО для определения эффективности их применения помимо TILs большие

надежды возлагались на такой маркер, как мутационная нагрузка опухоли (tumor mutational burden, ТМВ) [15], но РМЖ не относится к гипермутированным (ТМВ определяется как  $\geq 10$  мут/Мб) новообразованиям. ТМВ при РМЖ по сравнению с другими злокачественными новообразованиями обычно не повышена. В одном из исследований у больных РМЖ определено, что примерно 5 % всех случаев имеют ТМВ  $\geq 10$  мут/Мб [16]. При этом метастазы характеризовались большей частотой встречаемости высокой ТМВ, чем первичные опухоли (8,4 % против 2,9 %) [16]. Несмотря на то что среди всех подтипов РМЖ ТНРМЖ имеет самую высокую частоту ТМВ, частота гипермутировавших опухолей остается невысокой, и, соответственно, ответ на терапию ИКТИО оставляет желать лучшего. При высоком уровне ТМВ независимо от клинических факторов и статуса PD-L1 наблюдается многообразие антигенов, с чем связаны более длительные выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ) при лечении ИКТИО. При этом в группе пациентов, получавших только традиционную химиотерапию по поводу метастатического ТНРМЖ, связи ВБП и ОВ с ТМВ не прослеживается [17].

При неоадьювантной химиотерапии ТМВ продемонстрировала себя как маркер прогнозирования достижения pCR независимо от уровня PD-L1 [18], но эта связь не наблюдалась у больных с гормоноположительным HER2-отрицательным метастатическим РМЖ, что требует дальнейшего поиска предикторов эффективности ИКТИО.

Следовательно, имеется потребность в выявлении дополнительных биомаркеров, которые помогут в тщательном отборе пациентов. Из вышеизложенного следует, что эффективность ответа на ИКТИО зависит от иммуногистохимического подтипа РМЖ, соответственно, перспективы их применения необходимо рассматривать, исходя из рецепторного статуса опухолевой ткани.

### Трижды негативный рак молочной железы

Для ТНРМЖ характерно агрессивное течение, а также худший прогноз и ограниченные возможности лечения [19]. Он характеризуется отсутствием рецепторов эстрогена, рецепторов прогестерона и амплификации рецептора HER2. У данной группы пациентов до появления иммунотерапии химиотерапия оставалась единственным вариантом системного лечения [19].

Известно, что ТНРМЖ в сравнении с другими подтипами РМЖ является наиболее чувствительным к ИКТИО. Так или иначе, это связано с относительно высокой ТМВ по сравнению с другими подтипами РМЖ [19].

При ТНРМЖ чаще обнаруживаются мутации в генах, отвечающих за иммунный ответ и приводящих к генетической нестабильности [20]. Подавление

иммунного ответа влияет на прогноз у таких пациентов. У данной группы больных высокий уровень экспрессии PD-L1 ассоциировался с плохим прогнозом, что отмечено T. Qin и соавт. у 870 больных РМЖ. У этих пациенток наблюдались большие размеры опухоли с частым поражением лимфатических узлов, что отражалось на снижении выживаемости: ОВ у PD-L1-положительных пациенток была хуже по сравнению с PD-L1-отрицательными (88,0 % против 91,5 %,  $p < 0,001$ ) [21]. Последнее объясняется тем, что лимфоциты за счет антигенной нагрузки инфильтрируют опухолевую ткань, но при этом наблюдается блокада противоопухолевого иммунитета, а из-за ремодуляции иммунокомпетентные клетки не выполняют свою функцию.

Известно, что пациенты с ТНРМЖ являются частыми носителями мутаций *BRCA1/2* [22], и, учитывая высокую частоту экспрессии PD-1 и PD-L1 в *BRCA1/2*-мутированных опухолях [23, 24], наличие информации о такой наследственной патологии имеет важное клиническое значение. У носителей мутаций *BRCA1/2* отмечаются ожидаемо высокая ТМВ, повышенная инфильтрация опухоли CD8<sup>+</sup>-лимфоцитами (TILs) и высокая экспрессия опухолевых антигенов, что должно способствовать формированию специфического противоопухолевого иммунитета, а применение различных ИКТИО у таких пациентов – демонстрировать эффективность. При этом множество исследований позволили зарегистрировать ИКТИО для лечения как раннего, так и генерализованных форм РМЖ независимо от наличия или отсутствия драйверных мутаций.

После проведения рандомизированного клинического исследования KEYNOTE-522 пембролизумаб был одобрен для применения у пациентов с ранним РМЖ [12]. Для пациентов с PD-L1-положительным метастатическим ТНРМЖ назначение пембролизумаба в сочетании с химиотерапией одобрено по результатам клинического исследования KEYNOTE-355 [13].

Для пациентов с ТНРМЖ II и III стадии новые стандарты лечения определило рандомизированное клиническое исследование KEYNOTE-522, посвященное неоадьювантной терапии паклитакселом и карбоплатином с пембролизумабом, а затем доксорубицином и циклофосфамидом в комбинации с пембролизумабом [12]. Исследование показало, что при применении пембролизумаба частота pCR значительно выше: 65 % против 51 % при применении плацебо [12, 25].

При терапии пациентов с РМЖ пембролизумабом в сочетании с химиотерапией в неоадьювантном режиме с последующим лечением пембролизумабом в адьювантном режиме 5-летняя ВБП составила 81,3 %, что значительно выше по сравнению с контрольной группой пациентов, где ВБП составила 72,3 %. В рассматриваемой группе пациентов добавление ИКТИО

привело к увеличению бессобытийной выживаемости на 37 % (отношение рисков (ОР) 0,63; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,49–0,81) [14, 26]. Кроме того, повышение ВБП наблюдалось во всех подгруппах пациентов, различающихся по статусу PD-L1, а медиана ВБП не была достигнута ни в одной из групп.

Аналогичным образом исследование IMpassion031 [27] показало значительное улучшение показателей полной ремиссии при добавлении атезолизумаба к паклитакселу, а затем при назначении доксорубицина и циклофосфамида в комбинации с атезолизумабом по сравнению с плацебо. У пациентов, получавших атезолизумаб, показатель полной ремиссии составил 58 % по сравнению с 41 % у пациентов контрольной группы, что демонстрирует разницу в 17 % (95 % ДИ 6–27;  $p = 0,0044$ ). Однако исследование не достигло статистической значимости в отношении конечных точек ОВ в группе пациентов, получающих атезолизумаб, в сравнении с группой плацебо: ВБП (ОР 0,57; 95 % ДИ 0,23–1,43) и ОВ (ОР 0,71; 95 % ДИ 0,26–1,91). Одна из причин отмены или приостановки терапии – нежелательные явления, которые специфичны для ИКТИО. Побочные эффекты, представляющие особый интерес, наблюдались у 81 % пациентов, получавших атезолизумаб, по сравнению с 61 % в группе пациентов, получавших плацебо. Шестнадцать и 10 % пациентов в основной и контрольной группах соответственно потребовались стероиды.

Ранее было отмечено, что при полной ремиссии по сравнению с пациентами с остаточным заболеванием наблюдается значительное снижение частоты рецидива и смерти [12, 25, 27–29]. Эти наблюдения были подтверждены метаанализом 5 рандомизированных исследований с участием 1496 пациентов с ТНРМЖ, где отмечено повышение частоты полной ремиссии при добавлении ИКТИО [30].

Наличие остаточной опухоли после неоадьювантной химиотерапии является неблагоприятным прогностическим признаком при ТНРМЖ на ранней стадии [31, 32]. У пациентов, не достигших полной ремиссии, 5-летняя ВБП составляет 57 %, а ОВ – 47 % по сравнению с 90 и 84 % соответственно у пациентов с ТНРМЖ на ранней стадии, достигших полной ремиссии [29].

Постнеоадьювантная терапия может улучшить эти показатели за счет стратификации адьювантной терапии в зависимости от наличия остаточной резидуальной опухоли, чтобы выявить пациентов с высоким риском, которым необходима дополнительная адьювантная терапия. Отмечено, что наибольший эффект от применения пембролизумаба наблюдался в группе RCB-2, и была выявлена значительная разница в 3-летней ВБП между RCB-1 ( $\approx 84$  %) и RCB-3 ( $\approx 30$  %) [33]. Тем не менее поскольку все пациенты в исследовании KEYNOTE-522 получали адьювантную иммунотерапию, невозможно оценить, могут ли отдельные пациенты

отказаться от этой части лечения. Проводимые исследования в этой области позволят продолжить персонализировать лечение пациентов с ранним РМЖ [33, 34].

При метастатическом РМЖ исследование KEYNOTE-355 показало, что пембролизумаб наряду с химиотерапией в условиях первой линии приводил к статистически значимому повышению выживаемости у пациентов с PD-L1-положительным (комбинированный положительный показатель (combined positive score, CPS) >10) ТНРМЖ. При терапии в комбинации с пембролизумабом медиана ОВ составила 23 мес по сравнению с 16 мес в контрольной группе (ОР 0,73; 95 % ДИ 0,55–0,95;  $p = 0,0185$ ), а медиана ВВП – 9,7 мес по сравнению с 5,6 мес в контрольной группе (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,50–0,88). Это исследование подтвердило эффективность пембролизумаба в сочетании с химиотерапией в качестве стандарта лечения первой линии при метастатическом ТНРМЖ с положительной экспрессией PD-L1 [13, 35]. Аналогичным образом исследование IMpassion130 [36], в котором использовался атезолизумаб в сочетании с наб-паклитакселом, продемонстрировало значительное повышение медианы ВВП, но не повлияло на медиану ОВ из-за иерархической структуры исследования. Однако предварительный анализ в этой подгруппе показал клинически значимую пользу после медианы срока наблюдения в 19 мес. Медиана ОВ составила 25,4 мес против 17,9 мес (ОР 0,67; 95 % ДИ 0,53–0,86) [36].

Аналогичное исследование IMpassion131, в котором изучалась комбинация атезолизумаба и паклитаксела, не смогло продемонстрировать повышения ВВП у пациентов с PD-L1-положительным раком, не получавших лечения. Причины, возможно, связаны с предшествующим применением таксанов у половины пациентов в группе с атезолизумабом на ранних стадиях и неоднородностью выборки пациентов [37].

Эффективность иммунотерапии при метастатическом ТНРМЖ подчеркивает важность профилирования биомаркеров при отборе пациентов. Экспрессия PD-L1 служит прогностическим биомаркером ответа на иммунотерапию, но низкая частота ответов на иммунотерапию требует поиска дополнительных маркеров прогноза. Безусловно, необходимы дополнительные маркеры для лучшего отбора пациентов.

### Люминальный рак молочной железы

Другой важной проблемой является отсутствие данных об эффективности иммунотерапии у пациентов с люминальными подтипами РМЖ.

У большинства пациентов встречается люминальный (HR+) HER2-отрицательный РМЖ, который определяется экспрессией рецепторов эстрогена >1 %. Этот подтип РМЖ обнаруживается у ~60–65 % пациенток и, как правило, ассоциируется с благоприятным

прогнозом [38, 39]. Для люминального РМЖ характерна низкая иммуногенность, что обусловлено низким количеством TILs, низкой экспрессией главного комплекса гистосовместимости класса I типа и большого количества ассоциированных с опухолью макрофагов, которые ограничивают его противоопухолевую иммунную активность [40, 41]. Кроме того, прогноз и реакция на гормональную терапию значительно различаются. Более низкая экспрессия гормональных рецепторов, более высокий индекс пролиферации Ki-67 и высокая степень злокачественности указывают на люминальный В-подтип РМЖ высокого риска с неблагоприятным прогнозом [42]. Данный подтип РМЖ характеризуется более высоким уровнем рецидивов и требует более эффективных методов лечения. Исследования ряда авторов демонстрируют, что люминальный В-подтип РМЖ характеризуется более высокими уровнями TMB, TILs и PD-L1 [41, 43, 44], что должно повышать эффективность применения ИКТИО.

В лечении люминального HER2-отрицательного подтипа РМЖ гормональная терапия является основным методом. В период иммунотерапии ИКТИО продемонстрировали многообещающие результаты в качестве дополнения к неoadъювантной химиотерапии, направленного на улучшение результатов лечения [45]. В нескольких исследованиях изучалась роль иммунотерапии в сочетании с химио- и гормональной терапией [46]. Результаты исследований показывают, что добавление иммунотерапии к гормональной терапии может усилить реакцию на лечение и улучшить результаты [15, 46], но при этом в ряде других исследований лечение прекращалось из-за развития серьезных нежелательных явлений [47]. Сочетание иммунотерапии с гормональной терапией обусловлено их взаимодополняющими механизмами действия: гормональная терапия подавляет передачу сигналов эстрогена, иммунотерапия активирует иммунный ответ против раковых клеток. Этот синергетический подход направлен на повышение эффективности лечения и преодоление механизмов резистентности, что в конечном итоге улучшает ответ на проводимую терапию [48].

При люминальном HER2-отрицательном РМЖ клиническое исследование III фазы KEYNOTE-756 продемонстрировало пользу от химиотерапии в комбинации с ИКТИО [49, 50]. В данное исследование, в котором сравнивали пембролизумаб в сочетании с химиотерапией в качестве неoadъювантной терапии с последующим адъювантным лечением пембролизумабом в сочетании с эндокринной терапией, включались пациентки на ранней стадии РМЖ с высоким риском рецидива. По результатам исследования отмечено, что в группе пациенток, получавших пембролизумаб в сочетании с химиотерапией, частота полного патологоанатомического ответа составила 24,3 % по сравнению с 15,6 % при применении плацебо в сочетании

с химиотерапией, что соответствует разнице в 8,5 % [49]. В данном исследовании наибольший эффект от добавления пембролизумаба получили пациентки с низкой экспрессией рецепторов эстрогена (1–9 %), у которых полная ремиссия была достигнута в 59 % случаев по сравнению с 30,2 % получавших плацебо. В данном исследовании частота нежелательных явлений III степени тяжести и выше, связанных с лечением, при применении пембролизумаба составила 52,5 % по сравнению с 46,4 % в группе плацебо [49].

Результаты рандомизированного исследования CheckMate 7FL, в котором пациентки с гормоноположительным HER2-отрицательным РМЖ высокого риска в основной группе в неoadъювантном режиме получали терапию ниволумабом в сочетании с химиотерапией, а в контрольной группе – химиотерапию с плацебо, также продемонстрировали улучшение эффекта от терапии ИКТИО. В последующем в адъювантном режиме назначался ниволумаб или плацебо в комбинации с эндокринной терапией [51]. Сообщалось, что показатели pCR при неoadъювантной терапии ниволумабом в сочетании с химиотерапией значительно повысились, составив в основной группе 24,5 %, а в контрольной – 13,8 %. Отмечено, что польза от ниволумаба была выше у пациенток с положительным статусом PD-L1 (CPS >1): 44,3 % по сравнению с 20,2 % при использовании плацебо (ОР 3,11; 95 % ДИ 1,58–6,11). В данном исследовании также отмечено, что частота нежелательных явлений была одинаковой во всех группах (35 % против 32 %) [51].

Пембролизумаб также показал эффективность в группе пациенток с гормоноположительным HER2-отрицательным РМЖ в исследовании II фазы I-SPY2 [52]. При этом основной проблемой для пациенток с гормоноположительным HER2-отрицательным РМЖ высокого риска и метастатическим РМЖ при назначении ингибиторов циклинзависимой киназы 4/6 в сочетании с ИКТИО стало развитие нежелательных явлений. Несмотря на ожидаемое синергетическое улучшение эффекта ИКТИО и ингибиторов циклинзависимой киназы 4/6 [53, 54], такое сочетание приводило к развитию серьезных нежелательных явлений, в частности к высокой частоте интерстициальных заболеваний легких и повреждений печени [47, 55].

Для больных РМЖ при назначении иммунотерапии тщательный отбор пациентов имеет первостепенное значение, что позволит получить группу пациентов с ожидаемым наилучшим ответом, при этом сводя к минимуму побочные эффекты.

### Обсуждение

Представленный обзор наглядно демонстрирует, как современные исследования стремятся адаптировать подходы к лечению РМЖ в соответствии с моле-

кулярными характеристиками опухолей. Несмотря на традиционное мнение о том, что РМЖ не является иммуногенной опухолью, последние данные указывают на необходимость пересмотра этой позиции, особенно в отношении ТНРМЖ и других подтипов, таких как HER2-положительный и люминальный рак. Важной вехой в этом процессе стала идентификация TILs, которые продемонстрировали свою прогностическую ценность в контексте иммунотерапии. Уровень TILs, как показали проведенные исследования, коррелирует с клиническими исходами, и пациенты с высокими показателями TILs часто демонстрируют лучший ответ на терапию. Это открытие подчеркивает необходимость внедрения персонализированных подходов к терапии, основанных на оценке иммунного микроокружения опухоли.

Тем не менее, несмотря на различные положительные результаты при применении ИКТИО, таких как пембролизумаб и атезолизумаб, остаются многие аспекты, требующие дальнейшего исследования. К примеру, многими авторами поднимается вопрос о низкой ТМВ при РМЖ. Также в настоящее время есть сложности в использовании ТМВ в качестве надежного предиктора ответа на иммунотерапию.

Важный акцент следует сделать на ТНРМЖ, который действительно оказывается самым подходящим кандидатом для иммунотерапии благодаря своей высокой ТМВ и ассоциации с экспрессией PD-L1. Однако следует помнить о том, что, несмотря на наличие потенциальных мишеней, такие пациенты все еще подвержены риску плохого прогноза, что указывает на необходимость комплексного подхода, включая химио- и таргетную терапию.

В свою очередь, люминальный подтип РМЖ, как правило, характеризуется более низкой иммуногенной активностью. Тем не менее последние исследования показывают, что комбинация иммунотерапии с гормональной терапией может повысить эффективность лечения, что открывает новые горизонты для терапии данного подтипа заболевания.

Обсуждая неoadъювантные и адъювантные схемы с применением ИКТИО, многие авторы подчеркивают необходимость тщательного отбора пациентов на основании их молекулярного профиля и клинического статуса. Как показали результаты исследований, существует реальная возможность улучшить результаты лечения за счет персонализированного подхода, что подчеркивается увеличением показателей полной ремиссии и выживаемости.

Следует отметить, что кроме ТМВ и антигенной нагрузки ключевую роль в формировании специфического противоопухолевого иммунитета играют рекомбинантные участки ДНК, которые отвечают за синтез рецепторов к опухолевым антигенам. Маркером разнообразия рецепторов иммунокомпетентных клеток

к различным антигенам являются эксцизионные кольца Т-клеточного рецептора (T-cell receptor excision circle, TREC) и κ-делеционного элемента В-клеток (каппа-deleting recombination excision circle, KREC), которые представляют собой внехромосомные структуры ДНК [56]. Количество TREC и KREC, образующихся в процессе V(D)J-рекомбинации, отражает разнообразие антигенного репертуара Т- и В-клеточных рецепторов. Отмечено, что снижение количества TREC и KREC ниже возрастных значений может быть проявлением приобретенных или стертых форм первичных и вторичных иммунодефицитов [57], наличие которых ограничивает формирование специфического противоопухолевого иммунитета у больных РМЖ. У онкологических пациентов в зависимости от ТМВ и, как следствие, антигенной нагрузки опухоли будет определяться вероятность взаимодействия антигенов с комплементарными Т-клеточными рецепторами с последующим формированием противоопухолевого иммунитета. В зависимости от назначенных схем противоопухолевой лекарственной терапии у пациентов может меняться активность иммунной системы [56].

Следует отметить, что при назначении ИКТИО отсутствие объективного ответа может быть связано с иммунодефицитным состоянием или иммуносупрессией. Количественная оценка содержания TREC и KREC позволяет выявлять наличие иммунодефицита [58], также они являются маркерами эффективности применения ИКТИО.

### Заключение

Представленный анализ данных литературы обосновывает важность дальнейших исследований в области молекулярной и иммунной характеристики РМЖ для определения наиболее эффективных подходов к лечению. Это будет способствовать разработке индивидуализированных лечебных стратегий, повышая общую эффективность иммунотерапии и минимизируя риск неблагоприятных эффектов. Альтернативные биомаркеры и глубокое понимание взаимодействия опухоли с иммунной системой остаются первостепенными задачами для достижения успеха в лечении РМЖ, что делает будущее этой области исследования многогранным и многообещающим.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Giaquinto A.N., Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin* 2024;74(1):12–49. DOI: 10.3322/caac.21820. Erratum in: *CA Cancer J Clin* 2024;74(2):203. DOI: 10.3322/caac.21830
2. Curigliano G., Burstein H.J., Gnani M. et al. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. *Ann Oncol* 2023;34(11):970–86. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.08.017. Erratum in: *Ann Oncol* 2025;36(3):351. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.11.001
3. Ji G., Liu J., Zhao Z. et al. Polyamine anabolism promotes chemotherapy-induced breast cancer stem cell enrichment. *Adv Sci (Weinh)* 2024;11(40):e2404853. DOI: 10.1002/advs.202404853
4. Davis A., Gao R., Navin N. et al. Tumor evolution: Linear, branching, neutral or punctuated? *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2017;1867:151–61. DOI: 10.1016/j.bbcan.2017.01.003
5. Bagchi S., Yuan R., Engleman E.G. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: clinical impact and mechanisms of response and resistance. *Annu Rev Pathol* 2021;16:223–49. DOI: 10.1146/annurev-pathol-042020-042741
6. Nayak L., Iwamoto F.M., LaCasce A. et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma. *Blood* 2017;129(23):3071–3. DOI: 10.1182/blood-2017-01-764209
7. Le D.T., Uram J.N., Wang H. et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372(26):2509–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1500596
8. Ribas A., Wolchok J.D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science* 2018;359(6382):1350–5. DOI: 10.1126/science.aar4060
9. Fridman W.H., Pagès F., Sautès-Fridman C., Galon J. The immune contexture in human tumours: Impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer* 2012;12(4):298–306. DOI: 10.1038/nrc3245
10. Shi J., Pan L., Ma F. et al. Thematic trends and knowledge-map of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: A scientometric analysis. *Front Oncol* 2024;14:1438091. DOI: 10.3389/fonc.2024.1438091
11. Thomas N., Garaud S., Langou M. et al. Tumor-infiltrating lymphocyte scoring in neoadjuvant-treated breast cancer. *Cancers (Basel)* 2024;16(16):2895. DOI: 10.3390/cancers16162895
12. Schmid P., Cortes J., Dent R. et al. KEYNOTE-522: Phase III study of neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy vs. placebo + chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab vs. placebo for early-stage TNBC. *Ann Oncol* 2021;32:1198–200. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.06.014
13. Cortes J., Cescon D.W., Rugo H.S. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): A randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2020;396:1817–28. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32531-9
14. Schmid P., Cortes J., Dent R. et al. Pembrolizumab or placebo plus chemotherapy followed by pembrolizumab or placebo for early-stage TNBC: Updated EFS results from the phase III KEYNOTE-522 study. *Ann Oncol* 2023;34:S1256, S1257. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.008
15. Dvir K., Giordano S., Leone J.P. Immunotherapy in breast cancer. *Int J Mol Sci* 2024;25(14):7517. DOI: 10.3390/ijms25147517
16. Barroso-Sousa R., Jain E., Cohen O. et al. Prevalence and mutational determinants of high tumor mutation burden in breast cancer. *Ann Oncol* 2020;31(3):387–94. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.11.010
17. Barroso-Sousa R., Keenan T.E., Pernas S. et al. Tumor mutational burden and PTEN alterations as molecular correlates of response to PD-1/L1 blockade in metastatic triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2020;26(11):2565–72. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3507

18. Karn T., Denkert C., Weber K.E. et al. Tumor mutational burden and immune infiltration as independent predictors of response to neoadjuvant immune checkpoint inhibition in early TNBC in GeparNuevo. *Ann Oncol* 2020;31(9):1216–22. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.05.015
19. O'Meara T.A., Tolaney S.M. Tumor mutational burden as a predictor of immunotherapy response in breast cancer. *Oncotarget* 2021;12(5):394–400. DOI: 10.18632/oncotarget.27877
20. Lynce F., Xiu J., Obeid E. et al. Tumor mutational load in gynecological and breast cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl 7S): abstr. 44.
21. Qin T., Zeng Y.D., Qin G. et al. High PD-L1 expression was associated with poor prognosis in 870 Chinese patients with breast cancer. *Oncotarget* 2015;6(32):33972–81. DOI: 10.18632/oncotarget.5583
22. Peshkin B.N., Alabek M.L., Isaacs C. *BRCA1/2* mutations and triple negative breast cancers. *Breast Dis* 2010;32(1–2):25–33. DOI: 10.3233/BD-2010-0306
23. Gupta T., Vinayak S., Telli M. Emerging strategies: PARP inhibitors in combination with immune checkpoint blockade in *BRCA1* and *BRCA2* mutation-associated and triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2023;197(1):51–6. DOI: 10.1007/s10549-022-06780-4
24. Zheng Q., Zhou T., Ding W. Efficacy and safety of PARPis combined with an ICIs for advanced or metastatic triple-negative breast cancer: A single-arm meta-analysis. *Clin Exp Metastasis* 2024;41(6):843–50. DOI: 10.1007/s10585-024-10307-0
25. Nanda R., Liu M.C., Yau C. et al. Effect of pembrolizumab plus neoadjuvant chemotherapy on pathologic complete response in women with early-stage breast cancer: An analysis of the ongoing phase 2 adaptively randomized I-SPY2 trial. *JAMA Oncol* 2020;6(5):676–84. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.6650
26. Schmid P., Cortes J., Pusztai L. et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382(9):810–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1910549
27. Mittendorf E.A., Zhang H., Barrios C.H. et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early triple-negative breast cancer (IMpassion031): A randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2020;396(10257):1090–100. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31953-X
28. Tarantino P., Corti C., Schmid P. et al. Immunotherapy for early triple negative breast cancer: Research agenda for the next decade. *NPJ Breast Cancer* 2022;8(1):23. DOI: 10.1038/s41523-022-00386-1
29. Spring L.M., Fell G., Arfe A. et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: A comprehensive meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2020;26(12):2838–48. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3492
30. Tarantino P., Gandini S., Trapani D. et al. Immunotherapy addition to neoadjuvant chemotherapy for early triple negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;159:103223. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2021.103223
31. Symmans W.F., Peintinger F., Hatzis C. et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25(28):4414–22. DOI: 10.1200/JCO.2007.10.6823
32. Pusztai L., Denkert C., O'Shaughnessy J. et al. Event-free survival by residual cancer burden after neoadjuvant pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy for early TNBC exploratory analysis from KEYNOTE-522. *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl 16):503. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.503
33. Pusztai L., Denkert C., O'Shaughnessy J. et al. Event-free survival by residual cancer burden with pembrolizumab in early-stage TNBC: Exploratory analysis from KEYNOTE-522. *Ann Oncol* 2024;35(5):429–36. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.02.002
34. Schlam I., Dower J., Lynce F. Addressing residual disease in HER2-positive and triple-negative breast cancer: What is next? *Curr Oncol Rep* 2024;26(4):336–45. DOI: 10.1007/s11912-024-01501-0
35. Cortes J., Rugo H.S., Cescon D.W. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2022;387(3):217–26. DOI: 10.1056/NEJMoa2202809
36. Emens L.A., Adams S., Barrios C.H. et al. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. *Ann Oncol* 2021;32(8):983–93. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.05.355. Erratum in: *Ann Oncol* 2021;32(10):1308. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.07.013. Erratum in: *Ann Oncol* 2021;32(12):1650. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.10.002
37. Miles D., Gligorov J., André F. et al. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2021;32(8):994–1004. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.05.801
38. Loibl S., Poortmans P., Morrow M. et al. Breast cancer. *Lancet* 2021;397(10286):1750–69. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32381-3. Erratum in: *Lancet* 2021;397(10286):1710. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00838-2
39. Новикова Е.А., Костромина О.В., Медведев А.А. Возрастные особенности распределения частоты встречаемости люминального В подтипа рака молочной железы. *Университетская медицина Урала* 2023;(9):12–4. DOI: 10.36361/24129445\_2023\_9\_2\_12  
Novikova E.A., Kostromina O.V., Medvedev A.A. Age-related features of the distribution of the incidence of luminal B subtype breast cancer. *Universitetskaya meditsina Urala = University Medicine of the Urals* 2023;(9):12–4. (In Russ.). DOI: 10.36361/24129445\_2023\_9\_2\_12
40. Goldberg J., Pastorello R.G., Vallius T. et al. The immunology of hormone receptor positive breast cancer. *Front Immunol* 2021;12:674192. DOI: 10.3389/fimmu.2021.674192
41. Cha S.M., Park J.W., Lee Y.J. et al. SPP1+ macrophages in HR+ breast cancer are associated with tumor-infiltrating lymphocytes. *NPJ Breast Cancer* 2024;10(1):83. DOI: 10.1038/s41523-024-00695-7
42. Чулкова С.В., Шолохова Е.Н., Поддубная И.В. и др. Иммунофенотипические особенности молекулярных подтипов рака молочной железы. *Медицинский алфавит* 2022;(26):20–6. DOI: 10.33667/2078-5631-2022-26-20-26  
Chulkova S.V., Sholokhova E.N., Poddubnaya I.V. et al. Immunophenotypic features of molecular subtypes of breast cancer. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet* 2022;(26):20–6. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2022-26-20-26
43. Savas P., Salgado R., Denkert C. et al. Clinical relevance of host immunity in breast cancer: from TILs to the clinic. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13(4):228–41. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.215
44. Hrubesz G., Leigh J., Ng T.L. Understanding the relationship between breast cancer, immune checkpoint inhibitors, and gut microbiota: A narrative review. *Transl Breast Cancer Res* 2024;5:31. DOI: 10.21037/tbcr-24-14
45. Barroso-Sousa R., Li T., Damania A.V. et al. Gut microbiome signatures correlate with overall survival among patients receiving eribulin with or without pembrolizumab for hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Cancer Res* 2023;83:PD11-05. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS22-PD11-05
46. Teng N., Dalby M.J., Kiu R. et al. Gut and oral microbiota profiling in patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC) receiving pembrolizumab (P) plus eribulin (E): CALADRIO. *Ann Oncol* 2022;33:S129–30. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.03.029
47. Masuda J., Sakai H., Tsurutani J. et al. Efficacy, safety, and biomarker analysis of nivolumab in combination with abemaciclib plus endocrine therapy in patients with HR-positive

- HER2-negative metastatic breast cancer: A phase II study (WJOG11418B NEWFLAME trial). *J Immunother Cancer* 2023;11(9):e007126. DOI: 10.1136/jitc-2023-007126
48. Stanton S.E., Adams S., Disis M.L. Variation in the incidence and magnitude of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer subtypes: A systematic review. *JAMA Oncol* 2016;2(10):1354–60. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.1061
49. Cardoso F., McArthur H., Schmid P. et al. LBA21 KEYNOTE-756: Phase III study of neoadjuvant pembrolizumab (pembro) or placebo (pbo) + chemotherapy (chemo), followed by adjuvant pembro or pbo + endocrine therapy (ET) for early-stage high-risk ER+/HER2– breast cancer. *Ann Oncol* 2023;34(Suppl 2):S1260, S1261. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.011
50. Schlam I., Corti C., Sammons S. et al. Checkpoint inhibition for early-stage hormone receptor-positive breast cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2024;24(6):511–20. DOI: 10.1080/14712598.2024.2370395
51. Loi S., Curigliano G., Salgado R.F. et al. A randomized, double-blind trial of nivolumab (NIVO) vs. placebo (PBO) with neoadjuvant chemotherapy (NACT) followed by adjuvant endocrine therapy (ET) ± NIVO in patients (pts) with high-risk, ER+ HER2– primary breast cancer (BC) *Ann Oncol* 2023;34:S1259, S1260. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.010
52. Nanda R., Liu M.C., Yau C. et al. Pembrolizumab plus standard neoadjuvant therapy for high-risk breast cancer (BC): Results from I-SPY 2. Available at: [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15\\_suppl.506](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.506).
53. Goel S., DeCristo M.J., Watt A.C. et al. CDK4/6 inhibition triggers anti-tumour immunity. *Nature* 2017;548(7668):471–5. DOI: 10.1038/nature23465
54. Schaer D.A., Beckmann R.P., Dempsey J.A. et al. The CDK4/6 inhibitor abemaciclib induces a T cell inflamed tumor microenvironment and enhances the efficacy of PD-L1 checkpoint blockade. *Cell Rep* 2018;22(11):2978–94. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.02.053
55. Rugo H.S., Kabos P., Beck J.T. et al. A phase Ib study of abemaciclib in combination with pembrolizumab for patients with hormone receptor positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2 negative (HER2–) locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) (NCT02779751): Interim result. *J Clin Oncol* 2020;38:1051. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.1051
56. Hoolehan W., Harris J.C., Byrum J.N. et al. An updated definition of V(D)J recombination signal sequences revealed by high-throughput recombination assays. *Nucleic Acids Res* 2022;50(20):11696–711. DOI: 10.1093/nar/gkac1038
57. Давыдова Н.В., Продеус А.П., Образцов И.В. и др. Референсные значения концентрации TREC и KREC у взрослых. *Врач* 2021;32(6):21–8. DOI: 10.29296/25877305-2021-06-05 Davydova N.V., Prodeus A.P., Obraztsov I.V. et al. Reference values for TREC and KREC concentrations in adults. *Vrach = Doctor* 2021;32(6):21–8. (In Russ.). DOI: 10.29296/25877305-2021-06-05
58. Образцов И.В., Гордукова М.А., Северина Н.А. и др. Эксиционные кольца V(D)J-рекомбинации В- и Т-клеток как прогностический маркер при В-клеточном хроническом лимфолейкозе. *Клиническая онкогематология* 2017;10(2):131–40. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-2-131-140 Obraztsov I.V., Gordukova M.A., Severina N.A. et al. Excision rings of V(D)J recombination of B- and T-cells as a prognostic marker in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2017;10(2):131–40. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-2-131-140

**ORCID автора / ORCID of author**

А.В. Султанбаев / A.V. Sultanbaev: <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.