

БИМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ

8 ЖИЛД, 4 СОН

ЖУРНАЛ БИМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ

ТОМ 8, НОМЕР 4

JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

VOLUME 8, ISSUE 4



Бош муҳаррир:

Ризаев Жасур Алимжанович
тиббиёт фанлари доктори, профессор,
Самарқанд давлат тиббиёт университети ректори
ORCID ID: 0000-0001-5468-9403

Бош муҳаррир ўринбосари:

Зиядуллаев Шухрат Худайбердиевич
тиббиёт фанлари доктори, Самарқанд давлат тиббиёт
университети Илмий ишлар ва инновациялар бўйича
проректори, **ORCID ID:** 0000-0002-9309-3933

Масъул котиб:

Самиева Гулноза Уткуровна
тиббиёт фанлари доктори, доцент,
Самарқанд давлат тиббиёт университети
ORCID ID: 0000-0002-6142-7054

Нашр учун масъул:

Шаханова Шахноза Шавкатовна
PhD, Самарқанд давлат тиббиёт университети,
онкология кафедраси
ORCID ID: 0000-0003-0888-9150

ТАХРИРИЯТ КЕНГАШИ:

Арипова Тамара Уктамовна

*Иммунология ва инсон геномикаси институти директори –
тиббиёт фанлари доктори, профессор, Ўзбекистон
Республикаси Фанлар академияси академиги*

Jin Young Choi

*Сеул миллий университети Стоматология мактаби оғиз ва
юз-жағ жаррохлиги департаменти профессори, Жанубий
Кореянинг юз-жағ ва эстетик жаррохлик ассоциацияси
президенти*

Абдуллаева Наргиза Нурмаатовна

*тиббиёт фанлари доктори, профессор, Самарқанд
давлат тиббиёт университети проректори, 1-клиникаси бош
врачи. **ORCID ID:** 0000-0002-7529-4248*

Худоярова Дилдора Рахимовна

*тиббиёт фанлари доктори, доцент, Самарқанд давлат
тиббиёт университети №1-сон Акушерлик ва гинекология
кафедраси мудири
ORCID ID: 0000-0001-5770-2255*

Орипов Фирдавс Суръатович

*тиббиёт фанлари доктори, доцент, Самарқанд давлат
тиббиёт университети Гистология, цитология ва
эмбриология кафедраси мудири
ORCID ID: 0000-0002-0615-0144*

Мавлянов Фарход Шавкатович

*тиббиёт фанлари доктори, Самарқанд давлат тиббиёт
университети болалар жаррохлиги кафедраси доценти
ORCID ID: 0000-0003-2650-4445*

Акбаров Миршавкат Миролимович

*тиббиёт фанлари доктори, В.Ваҳидов номидаги
Республика ихтисослаштирилган жаррохлик маркази*

Саидов Садамир Аброрович

*тиббиёт фанлар доктори,
Тошкент фармацевтика институти
ORCID ID: 0000-0002-6616-5428*

Бабалжанов Ойбек Абдужаббарович

*тиббиёт фанлари доктори, Тошкент педиатрия
тиббиёт институти, Тери-таносил, болалар
тери-таносил касалликлари ва ОИТС
ORCID ID: 0000-0002-3022-916X*

Теребаев Билим Алдамуратович

*тиббиёт фанлари номзоди, доцент, Тошкент
педиатрия тиббиёт институти Факультет болалар
хирургия кафедраси. **ORCID ID:** 0000-0002-5409-4327*

Юлдашев Ботир Ахматович

*тиббиёт фанлари номзоди,
Самарқанд давлат тиббиёт университети
№2-сон Педиатрия, неонатология ва болалар
касаликлари пропедевтикаси кафедраси доценти.
ORCID ID: 0000-0003-2442-1523*

Ибрагимова Малика Худайбергандовна

*тиббиёт фанлари доктори, профессор
Тошкент давлат стоматология институти
ORCID ID: 0000-0002-9235-1742*

Рахимов Нодир Махамматкулович

*тиббиёт фанлари доктори, Самарқанд давлат
тиббиёт университети, онкология кафедраси доценти
ORCID ID: 0000-0001-5272-5503*

Саҳифаловчи: Хуршид Мирзахмедов

Контакт редакций журналлов. www.tadqiqot.uz

ООО Tadqiqot город Ташкент,
улица Амира Темура пр.1, дом-2.
Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; E-mail: info@tadqiqot.uz
Тел: (+998-94) 404-0000

Editorial staff of the journals of www.tadqiqot.uz

Tadqiqot LLC The city of Tashkent,
Amir Temur Street pr.1, House 2.
Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; E-mail: info@tadqiqot.uz
Phone: (+998-94) 404-0000

MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF THE STRUCTURE OF THE BRONCHI IN EXPERIMENTAL CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES

15. Sabirova Sh. Dilnoza, Oripov S. Firdavs

MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE ADRENAL CORT OF RAT OFFSPRING IN ONTOGENESIS UNDER THE CONDITIONS OF INTRAUTERINE EXPOSURE TO PESTICIDES THROUGH THE MOTHER'S ORGANISM (REVIEW ARTICLE)

16. Boboev I. Askar, Oripov S. Firdavs

MORPHOLOGY NEAR THE BALL-BLADYING PARENCHYMA OF THE RABBIT LIVER WITH EXPERIMENTAL CALCULOSIS CHOLECYSTITIS

17. Kurbonov R. Khurshed, Oripov S. Firdavs, Deev V. Roman

EFFECT OF OCTACALCIUM PHOSPHATE AND ITS COMBINED FORMS ON BONE REGENERATION

NEUROLOGY

18. Kamalova I. Malika, Khaidarov K. Nodirjon, Teshayev Zh. Shukhrat.

CLINICAL FEATURES OF SOME RISK FACTORS FOR STROKE IN WOMEN

19. Sheryigitova I. Nigina, Muzaffarova Sh. Nargiza, Khakimova Z. Sohiba.

COGNITIVE AND ASTHENIC DISORDERS AFTER COVID-19

ONCOLOGY

20. Kuliev A. Aziz, Tursunov M. Odil, Ulmasov G. Firdavs, Urazov S. Numon, Toshov T. Alizhon

FEATURES OF DEVELOPMENT OF MECHANICAL JAUNDICE IN GASTRIC CANCER AND METHODS OF ITS ELIMINATION

21. Polatova Sh. Jamilya, Tagaev A. Jasur

GLOBAL STATUS OF THE PROBLEMS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF MELANOMA AMONG PATIENTS WITH MELANOCYTIC LESIONS AND NEOPLASMS

22. Rakhimov M. Nodir, Abdurakhmonov A. Jurabek, Shakhanova Sh. Shakhnoza, Sulimova G. Olga

PATOGENESIS OF PERITONEAL ASCITES IN RECURRENT OVARIAN CANCER

23. Djuraev D. Mirjalol, Shamuradov I. Ilxom

THE ROLE OF ENDOSCOPIC STENTING IN ESOPHAGEAL CANCER COMPLICATED BY FISTULA

24. Alimkhodzhayeva T. Lola, Norbekova Kh. Munira, Zievidinova S. Soniya, Mirzayeva A. Matlyuba, Khusanova J. Makhinabonu

CLINICAL SIGNIFICANCE OF TUMOR-INFILTRATING LYMPHOCYTES IN BREAST CANCER

25. Alimkhodzhayeva T. Lola, Norbekova Kh. Munira, Zievidinova S. Soniya, Mirzayeva A. Matlyuba, Khusanova J. Makhinabonu

THE BASIC APPROACHES TO STUDYING THE LYMPHATIC SYSTEM IN BREAST CANCER(LITERATURE REVIEW)

26. Rakhimov M. Nodir, Tulanov T. Begzod, Shakhanova Sh. Shakhnoza, Aslsnova M. Lobar

PATHOGENETIC ASPECTS OF CANCER ANOREXIA

OPHTHALMOLOGY

27. Kadirova M. Aziza, Khasanova A. Dildora.

CASE FROM PRACTICE: CONGENITAL ANOMALY OF OPTIC DISC EXCAVATION. «MORNING GLORY» SYNDROME

28. Allayarov T. Azimbek, Rizayev A. Jasur, Yusupov A. Amin, Xakimova Sh. Mavluda.

THE STATE OF OPHTHALMOLOGICAL CARE AND ITS IMPROVEMENT IN PATIENTS WITH DIABETIC RETINOPATHY (LITERATURE REVIEW)



УДК 618.19-006.04-092

ALIMKHODZHAYEVA Lola Telmanovna

NORBEKOVA Munira Khamrakulovna

ZIEVIDINOVA Soniya Saidalievna

MIRZAYEVA Matlyuba Akbaralievna


Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology

KHUSANOVA Makhinabonu Jamolidinovna

Kimyo international university in Tashkent

CLINICAL SIGNIFICANCE OF TUMOR-INFILTRATING LYMPHOCYTES IN BREAST CANCER

For citation: Alimkhodzhayeva T. Lola, Norbekova Kh. Munira, Zievidinova S. Soniya, Mirzayeva A. Matlyuba, Khusanova J. Makhinabonu. Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer// Journal of Biomedicine and Practice. 2023, vol. 8, issue 4, pp.

 <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.0000000>

SUMMARY

Tumor infiltrating lymphocytes (TILs) play an important role in mediating response to chemotherapy and improving clinical outcomes in all breast cancer subtypes. Triple-negative breast cancer (TN) most likely has tumors with >50% lymphocytic infiltration, termed lymphocyte-dominated breast cancer, and gains the greatest survival advantage for each 10% increase in TIL. Most HER2+ breast cancers have the same level of immune infiltrate as TN breast cancer, but the presence of TIL has not shown the same survival benefit. For breast cancer, HER2+ type 1 T cells, either increased TBET+ tumor infiltration or increased numbers of HER2-specific CD4+ type 1 T cells in peripheral blood are associated with better outcomes. Hormonal receptor-positive HER2-negative tumors tend to have the least immune infiltrate, but are the only subtype of breast cancer that has a poorer prognosis with an increased infiltrate of FOXP3 regulatory T cells. Notably, all breast cancer subtypes have tumors with low, moderate, or high TIL infiltrate. High TIL tumors may also have overexpression of PD-L1, which may be why TN breast cancer appears to show the strongest clinical response to immune checkpoint inhibitor therapy, but further research is needed. On the other hand, tumors with moderate or low levels of immune infiltrate prior to treatment may benefit from an intervention that can increase TIL, especially type 1 T cells. Examples of such interventions include certain types of cytotoxic chemotherapy, radiation therapy, or vaccine therapy. Thus, a systematic assessment of TILs and specific TIL populations can help both in determining prognosis and appropriate sequencing of breast cancer treatment.

Keywords: breast cancer, tumor infiltrating lymphocytes, CD8 T cells, FOXP3.

АЛИМХОДЖАЕВА Лола Тельмановна

НОРБЕКОВА Мунира Хамракуловна

ЗИВЕДЕНОВА Сония Саидалоевна

МИРЗАЕВА Матлюба Акбаралиевна

Республиканский специализированный научно-практический
и медицинский центр онкологии и радиологии

ХУСАНОВА Мохинабону Жамолиддиновна

Международный университет Кимё в Ташкенте

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОПУХОЛЕВО-ИНФИЛЬТРАТИРУЮЩИХ ЛИМФОЦИТОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

РЕЗЮМЕ

Опухолевые инфильтрирующие лимфоциты (TIL) играют важную роль в опосредовании ответа на химиотерапию и улучшении клинических исходов при всех подтипах рака молочной железы. Тройной негативный рак молочной железы (TN), скорее всего, имеет опухоли с > 50% лимфоцитарной инфильтрацией, называемой раком молочной железы с преобладанием лимфоцитов, и получает наибольшее преимущество в выживаемости при каждом увеличении TIL на 10%. Большинство случаев рака молочной железы HER2+ имеют такой же уровень иммунного инфильтрата, что и рак молочной железы TN, но наличие TIL не показало такого же преимущества в выживаемости. Для рака молочной железы HER2+ Т-клетки 1 типа, либо повышенная инфильтрация опухоли Tbet+, либо повышенное количество HER2-специфических CD4+ Т-клеток 1 типа в периферической крови связаны с лучшими результатами. Гормональные рецептор-положительные HER2-отрицательные опухоли, как правило, имеют наименьший иммунный инфильтрат, но являются единственным подтипом рака молочной железы, для которого характерен худший прогноз с повышенным инфильтратом регуляторных Т-клеток FOXP3. Примечательно, что все подтипы рака молочной железы имеют опухоли с низким, средним или высоким инфильтратом TIL. Опухоли с высоким TIL также могут иметь повышенную экспрессию PD-L1, что может быть причиной того, что рак молочной железы TN, по-видимому, демонстрирует наиболее сильный клинический ответ на терапию ингибиторами иммунных контрольных точек, но необходимы дальнейшие исследования. С другой стороны, опухоли со средним или низким уровнем иммунного инфильтрата до лечения могут получить пользу от вмешательства, которое может увеличить TIL, особенно Т-клетки типа 1. Примеры таких вмешательств включают определенные виды цитотоксической химиотерапии, лучевой терапии или вакцинотерапии. Таким образом, систематическая оценка TIL и конкретных популяций TIL может помочь как в определении прогноза, так и в соответствующей последовательности лечения рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, инфильтрирующие опухоль лимфоциты, CD8 Т-клетки, FOXP3.

Актуальность

Инфильтрация иммунных клеток, особенно инфильтрация противоопухолевых лимфоцитов 1-го типа, предсказывала улучшение прогноза при многих различных типах опухолей, включая рак толстой кишки, яичников, легких и молочной железы [1-4]. Исторически рак груди не считался иммунологически активным, особенно по сравнению с такими опухолями, как меланома. Однако недавно появились доказательства того, что опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (TIL), присутствующие при раке молочной железы до лечения, могут предсказывать ответ на терапию и улучшать прогноз [4, 5].

Не только количество лимфоцитарной инфильтрации, но и фенотип этой инфильтрации определяют клинический исход. Т-клетки 1 типа связаны с благоприятным прогнозом. CD4+ Т-хелперы 1 (Th1) облегчают презентацию антигена посредством секреции цитокинов и активации антигенпрезентирующих клеток. CD8+ цитотоксические Т-клетки (ЦТЛ) необходимы для разрушения опухоли [6]. С другой стороны, CD4+ Т-хелперные клетки (Th2) типа 2, в том числе регуляторные Т-клетки Forkhead box P3 (FOXP3) CD4+, ингибируют

функцию ЦТЛ, поддерживают пролиферацию В-лимфоцитов и могут стимулировать противовоспалительный иммунный ответ, который может усиливать рост опухоли [7].

Уровни лимфоцитов при раке молочной железы и прогноз

Адаптивный иммунный ответ на рак молочной железы можно увидеть в инфильтративных поражениях молочной железы уже при доброкачественной атипии молочной железы и увеличении плотности по мере развития инвазивного злокачественного новообразования. В одном ретроспективном исследовании 53 образцов мастэктомии повышенный В-клеточный и Т-клеточный иммунный инфильтрат был выявлен при доброкачественной протоковой гиперплазии, увеличен при протоковой карциноме *in situ* (DCIS) и был обнаружен в наибольшей степени при инвазивном раке молочной железы [8]. В исследовании 27 пациентов с DCIS все опухоли демонстрировали некоторый уровень TIL, а 78 % DCIS имели > 5 % инфильтрата.

Высокая лимфоцитарная инфильтрация была связана с молодым возрастом и тройным негативным (TN) DCIS, сходным с инвазивным раком, при этом все TN DCIS ($p = 0,0008$) имели экспрессию запрограммированного лиганда смерти 1 (PD-L1) [9]. Также было показано, что фенотип Т-клеточного ответа предсказывает прогноз DCIS. В исследовании 62 образцов DCIS инфильтрат FOXP3+ выше среднего предсказывал снижение безрецидивной выживаемости (БРВ) (HR 2,8; 95% ДИ 0,99-7,99, $p = 0,05$) [10]. И наоборот, повышенная экспрессия сигнатуры гена Th1 предсказывала улучшение выживаемости у 31 пациента с DCIS [11]. Опухолевой лимфоцитарный инфильтрат может быть разработан для использования для стратификации риска рецидива и потребности в агрессивной терапии при DCIS, а иммунная терапия может обеспечить хорошо переносимые подходы для изучения улучшенного лечения DCIS [12].

При инвазивном раке молочной железы наибольший клинический эффект наблюдается при опухолях с лимфоцитарным инфильтратом > 50 % (рак молочной железы с преобладанием лимфоцитов (LPBC)). У пациенток с местнораспространенным раком молочной железы, получавших неoadъювантную химиотерапию, пациенты с LPBC имели 40 % патологический полный ответ (pCR) (OR 1,38, $p = 0,012$ 95 % CI 1,08–1,78) по сравнению с 7 % pCR у пациентов с опухолью без лимфоцитарной инфильтрации [4]. Также было показано, что увеличение числа CD8+ Т-клеток предсказывает улучшение клинического исхода, при этом более высокий внутриопухолевой инфильтрат CD8+ Т-клеток связан с улучшением специфической выживаемости при раке молочной железы (OR 0,55, 95% ДИ, 0,39–0,78, $p = 0,001$) в одном крупном исследовании. 1334 больных [13]. Это не было воспроизведено в других клинических исследованиях [14-16]. Инфильтрация клеток TBET+ (фактор транскрипции T-box TBX21, маркер Т-клеток типа 1) также может предсказывать улучшение выживаемости без признаков заболевания (DFS) при всех подтипах рака молочной железы у пациентов с раком молочной железы с опухолями, содержащими < 30 клеток TBET+ , имеющих снижение БСВ по сравнению с пациентами с опухолями, содержащими >30 клеток TBET+ (OR 5,62, 95% ДИ 1,48–50,19, $p = 0,0027$, $n = 617$) [17]. С другой стороны, наличие маркера Th2 FOXP3+ в опухоли связано с худшим прогнозом. При оценке более 200 случаев рака молочной железы у пациентов с опухолями, содержащими более 15 клеток FOXP3+, была снижена RFS ($p = 0,04$ HR 1,58, 95% ДИ от 1,01 до 2,47) и общая выживаемость (OS) ($p = 0,07$, HR 1,62 95 %). ДИ от 0,96 до 2,74) [10]. Даже при одновременном изучении всех подтипов рака молочной железы состав и величина иммунного инфильтрата опухоли влияют на клинический исход и демонстрируют, что рак молочной железы является иммуногенной опухолью. Однако влияние TIL на клинический исход наиболее очевидно, когда подтипы рака молочной железы оцениваются отдельно.

Было показано, что при HER2+ и TN раке молочной железы даже постепенное увеличение TIL как в опухоли, так и вокруг нее предсказывает как ответ на химиотерапию, так и улучшение выживаемости пациентов [5, 18-20]. Кроме того, LPBC чаще встречается как при TN, так и при HER2+ раке молочной железы, в среднем 20% TN-опухолей и 16% HER2+-опухолей, имеющих LPBC (рис. 1а) [21]. Одно исследование 256 опухолей TN

продемонстрировало, что каждые 10 % увеличения TIL коррелируют со снижением риска рецидива на 17 % ($p = 0,023$, HR 0,83; 95 % ДИ 0,71–0,98) и снижением риска смерти на 27 % (рис. $p = 0,035$, OR 0,73, 95 % ДИ 0,54–0,98) [5]. Аналогичным образом, на каждые 10 % увеличения стромального TIL наблюдалось 18 % увеличение общей выживаемости (OR 0,82, 95 % ДИ 0,69–0,96) у 112 пациентов с раком молочной железы HER2+ [20]. Как для HER2+, так и для TN рака молочной железы, в то время как лучший ответ наблюдался при LPBC с самым высоким инфильтратом, даже небольшое увеличение TIL приводит к постепенному увеличению улучшенной выживаемости и может свидетельствовать о том, что даже терапия, которая умеренно увеличивает TIL, может принести клиническую пользу. результат в этих подвидах.

Как у пациентов с TN, так и у пациентов с HER2+ имеются признаки CD8+ Т-клеточного инфильтрата, причем примерно 60 % опухолей содержат CD8+ Т-клетки (рис. 1b) [21]. Было показано, что инфильтрат CD8+ предсказывает улучшение выживаемости только при TN раке молочной железы; улучшение выживаемости, характерной для рака молочной железы, наблюдалось при любом внутриопухолевом инфильтрате CD8+ ($p = 0,001$, HR 0,35; 95% ДИ от 0,23 до 0,54, $n = 927$) (таблица 1) [15]. В то время как внутриопухолевые CD8+ Т-клетки не предсказывают улучшение клинического исхода при HER2+ раке молочной железы, опухолевой инфильтрат Tbet+ предсказывал улучшение RFS ($p = 0,04$ HR 4,76, 95% ДИ от 1,07 до 20) в 102 опухолях HER2, обработанных трастузумабом [22]. Для HER2+ рака молочной железы влияние опухолевого инфильтрата CD8+ может потребовать оценки гормоноположительных HER2+ опухолей отдельно от гормонотрицательных HER2+ опухолей. Единственное исследование, в котором опухоли HER2+ стратифицируют по статусу гормонального рецептора, показало, что инфильтрат опухоли CD8+ был связан с RFS ($p = 0,041$) ($p = 0,064$, HR 0,75% ДИ 0,51-1,11 $n = 227$) при гормон-рецептор-отрицательном HER2+ раке молочной железы, но не гормональный рецептор-положительный HER2+ рак молочной железы [15]. Эти данные свидетельствуют о том, что иммунный инфильтрат при HER2+ раке молочной железы может в большей степени зависеть от статуса гормональных рецепторов, чем от сверхэкспрессии белка HER2.

По сравнению с подтипами TN или HER2+, гормон-рецептор-положительные HER2-отрицательные (HR) опухоли имеют меньше TIL, а опухоли с LPBC не демонстрируют такого же улучшения выживаемости. Только 6 % опухолей HR имеют LPBC и менее половины имеют инфильтрат CD8+ Т-клеток (рис. 1) [21]. Снижение лимфоцитарного инфильтрата может быть связано с экспрессией рецептора эстрогена, который, как было показано, способствует созданию иммунной среды Th2 и снижает экспрессию MHC класса II в клетках рака молочной железы [23, 24]. Тем не менее, HR рак молочной железы является единственным подтипом рака молочной железы, при котором инфильтрат FOXP3+ предсказывает худшую выживаемость [10, 21, 25]. В 148 HR+ опухолях увеличение инфильтрата FOXP3+ было связано со снижением RFS ($p = 0,006$ HR 2,20 95% ДИ 1,26-3,85) и OS ($p = 0,006$, HR 2,57 95% ДИ 1,31-5,60) [10]. Потенциально, терапия, которая может эффективно уменьшить

Инфильтрат FOXP3+ может увеличивать величину лимфоцитарного инфильтрата в опухолях HR и может улучшать клинический ответ в условиях неoadьювантной терапии.

Терапия ингибиторами контрольных точек иммунитета при раке молочной железы

Экспрессия PD-L1 была связана с увеличением TIL и лучшим прогнозом при раке молочной железы. В исследовании 45 первичных раков молочной железы 89 % PD-L1+ и 24 % PD-L1- раков молочной железы имели умеренные или диффузные TIL. Кроме того, ни у одной из пациенток с раком молочной железы PD-L1+ на момент диагностики не развился отдаленный рецидив, в то время как у 15% пациентов с раком молочной железы PD-L1- на момент диагностики развился отдаленный рецидив [26]. Инфильтрат PD-L1 был связан с TN раком молочной железы и инфильтратом CD8+ Т-клеток (таблица 2) [27]. Эти данные свидетельствуют о том, что PD-L1 монотерапия ингибитором атезолизумаба (анти-PD-L1), в том числе у некоторых пациентов с полным ответом. В исследовании Keynote 012, в котором сообщалось о 27 пациентах с PD-L1-положительным метастатическим TN раком молочной

железы, получавших пембролизумаб в качестве монотерапии, общая частота ответа составила 19 % с одним полным ответом и четырьмя частичными ответами, а также у 26 % пациентов со стабильным заболеванием. 32]. Аналогичные результаты были получены при использовании моноклональных антител против PD-L1. Исследование 21 пациентки с метастатическим TN раком молочной железы, получавшей монотерапию атезолизумабом, продемонстрировало общую частоту ответа 19% с двумя полными ответами и двумя частичными ответами [33]. Ранние данные также продемонстрировали, что сочетание химиотерапии и терапии ингибиторами контрольных точек может увеличить число клинических ответов на терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа при TN раке молочной железы. В исследовании 24 пациентов с метастатическим TN раком молочной железы комбинация ингибитора авелумаба (анти-PD-L1) и набпаклитаксела показала частоту ответа 42 % (95 % ДИ от 22,1 до 63,4 %), включая частоту полного ответа 4. %, частота частичного ответа 67 % и стабилизация заболевания у 21 % пациентов [34]. Эти данные обнадеживают, несмотря на всего 12 месяцев наблюдения, что использование ингибиторов контрольных точек в сочетании с химиотерапией может увеличить число пациентов с раком молочной железы, которые реагируют на терапию ингибиторами иммунных контрольных точек, особенно при TN раке молочной железы.

Число пациентов с подтипами рака молочной железы HER2+ и HR, которые реагируют на терапию ингибиторами контрольных точек, намного ниже. В одном исследовании с участием 27 пациентов с HER2+ и 72 пациентов с HR, получавших терапию авелумабом, только 4 % пациентов с HER2+ и 3 % пациентов с HR продемонстрировали клинический ответ [35]. В одном исследовании 25 PD-L1-положительных пациентов с HR раком молочной железы, получавших пембролизумаб, наблюдалась общая частота ответа 12%, и это были только частичные ответы [36]. Новые иммунные контрольные точки, которые активируют иммунный ответ Т-клеток, а не блокируют ингибирование активности Т-клеток, включая OX40 (CD134), лиганд OX40 и 41BB (CD137), могут усилить иммуноассоциированную противоопухолевую активность при раке молочной железы. . В доклинических моделях опухоли молочной железы у мышей лечение моноклональными антителами OX40 или 41BB могло значительно уменьшить как рост опухоли, так и развитие метастазов [37-39]. Несколько клинических испытаний с использованием комбинированной терапии контрольных точек в настоящее время продолжаются.

Повышение иммунитета с помощью традиционной химиотерапии рака молочной железы и терапии моноклональными антителами

Основной механизм действия терапии трастузумабом при HER2+ раке молочной железы может быть иммунологическим. Моноклональные антитела могут вызывать антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (АЗКЦ), которая приводит к активации NK Т-клеток, макрофагов и дендритных клеток. Активация клеток врожденной иммунной системы приводит к секреции цитокинов Th1, усилению процессинга антигенов и презентации эндогенных опухолевых антигенов Т-клеткам, вызывая адаптивный иммунный ответ [40, 41]. Кроме того, усиленный HER2-специфический иммунитет, связанный с терапией трастузумабом, был связан с улучшением клинического прогноза. В исследовании 87 пациентов с местнораспространенным раком молочной железы HER2, получавших лечение трастузумабом, 94 % пациентов с высоким иммунитетом к HER2-специфичному гамма-интерферону (IFN-g) Th1 имели pCR по сравнению с 33 % пациентов, которые не достигли pCR. $p = 0,0002$). В многофакторном анализе высокий HER2-специфический иммунный ответ Th1 предсказывал, разовьется ли у пациента pCR (OR 8,82 95% CI от 1,50 до 51,83 $p = 0,016$) [42]. В исследовании адъювантной химиотерапии 95 пациентов с раком молочной железы HER2 высокий HER2-специфический иммунитет Th1 предсказывал улучшение RFS (OR 16,9 95% ДИ от 3,9 до 71,4 $p < 0,001$) [43]. Оба этих исследования показали, что трастузумаб был необходим для стимуляции усиленных Th1 HER2-специфических иммунных ответов, поскольку у пациентов, не получавших трастузумаб, развился высокий Th1 HER2-специфический иммунитет. Аналогичным образом, в исследовании FINHER, включавшем 209

пациентов с раком молочной железы HER2, только пациенты, получавшие трастузумаб, улучшали отдаленную безрецидивную выживаемость при каждом увеличении TIL на 10 % (HR 0,82, 95 % ДИ от 0,58 до 1,16, $p = 0,025$, $n = 94$). [19]. Для HER2+ рака молочной железы иммунологическая функция трастузумаба, заключающаяся в индукции иммунитета типа 1, по-видимому, важна для его терапевтической эффективности.

Также было показано, что цитотоксическая химиотерапия увеличивает ответ Т-клеток 1 типа. Было показано, что некоторые химиотерапевтические агенты вызывают иммунное распознавание опухоли за счет индукции стрессовых белков, высвобождаемых во время гибели клеток. Например, доксорубин индуцирует секрецию белка, называемого блоком группы высокой подвижности 1 (HMGB1), из умирающих раковых клеток, который связывается с толл-подобным рецептором (TLR) 4 на дендритных клетках, что приводит к секреции IFN- γ , антигена. презентация и активация Т-клеток [44]. Толл-подобные рецепторы представляют собой высококонсервативные рецепторы распознавания образов, которые активируют иммунное распознавание и усиливают представление патогенов адаптивной иммунной системе [45]. Этот результирующий адаптивный иммунный ответ может быть основным механизмом ответа на терапию доксорубином, поскольку было показано, что генетический полиморфизм TLR-4, Asp299Gly, снижает связывание HMGB1 и секрецию IFN- γ на 50 % ($p < 0,05$) *in vitro*. пробы. При обследовании 280 пациентов с раком молочной железы, получавших адьювантную терапию доксорубином, у 40 % пациентов, несущих полиморфизм TLR-4 Asp299Gly, развились метастазы в течение 5 лет по сравнению с 27 % пациентов без полиморфизма (OR 1,53, 95 % ДИ от 1,1 до 3,59). $p = 0,03$) [44]. При сравнении экспрессии генов у 114 больных раком молочной железы, получавших химиотерапию антрациклинами, и у 1062 больных раком молочной железы, не получавших химиотерапию, антрациклиновая терапия усиливала иммунный ответ 1 типа и повышала CD8+ (OR 0,72, 95% ДИ от 0,59 до 0,82 $p = 0,005$) и экспрессия IFN- γ (HR 0,56, 95% ДИ от 0,56 до 0,89, $p = 0,016$) была связана с улучшением pCR у пациентов, получавших антрациклин [46]. Также было показано, что паклитаксел увеличивает инфильтрацию опухоли Т-клетками 1 типа за счет увеличения экспрессии цитокинов 1 типа и снижения количества Th2 CD4+ Т-клеток в опухоли [47, 48]. Было показано, что циклофосфамид снижает количество регуляторных Т-клеток Th2 без снижения циркулирующего иммунного ответа Th1 при низких дозах [49]. Было показано, что карбоплатин и цисплатин увеличивают экспрессию МНС класса 1 в опухоли, а также снижают количество внутриопухолевых супрессорных клеток миелоидного происхождения и регуляторных Т-клеток Th2 в опухоли [50]. Продолжаются исследования, чтобы определить наиболее эффективный способ дозирования или последовательности этих агентов для оптимизации их иммунологических эффектов.

Новые возможности иммуномодуляции при лечении рака молочной железы

Ранние клинические испытания метастатического рака молочной железы продемонстрировали, что локальные методы лечения, включая облучение, криоабляцию и сигналы клеточного стресса, такие как агонисты TLR, вызывают локальное разрушение опухоли, а также усиливают системный противоопухолевый иммунный ответ, демонстрируя клинический ответ в опухолях, удаленных от обработанного поражения. Эти отдаленные реакции возникают из-за того, что локальное клеточное повреждение усиливает сигналы клеточного стресса и запускает высвобождение цитокинов типа 1, рекрутируя антиген-презентирующие клетки в опухоль и улучшая антиген-презентацию опухолевых антигенов Т-клеткам, превращающим опухоль в вакцину *in situ*. [51, 52]. В исследовании 41 пациента с метастатической солидной опухолью, получавших лучевую терапию и одновременную адьювантную терапию гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором, у 11 из 41 пациента (26,8 %, 95 % ДИ от 14,2 до 49,9) было 30 % уменьшение объема не - облученные опухоли. У пяти из 11 ответивших пациенток был рак молочной железы [53]. Аналогичным образом было показано, что криоабляция опухолей молочной железы увеличивает секрецию цитокинов 1-го типа, что приводит к усилению представления опухолеспецифических антигенов Т-клеткам, вызывая опухолеспецифический Т-клеточный

ответ [54, 55]. Криоабляция в настоящее время проходит клинические испытания наряду с ипилимумабом при раке молочной железы и показала как увеличение отношения эффекторных Т-клеток к регуляторным Т-клеткам, так и увеличение клональной экспансии Т-клеток в опухоли [56]. Было показано, что агонист TLR7 имиквимод вызывает частичный ответ у 20% (95% ДИ от 3 до 56%) из 10 пациентов с раком молочной железы с метастазами в кожу, которые обычно не реагируют на терапию [57]. При опухолях с низким иммунным инфильтратом местная терапия может усилить системный Т-клеточный ответ против опухоли и, следовательно, усилить противоопухолевый иммунный ответ в областях заболевания, удаленных от терапии.

Заключение

Имея доказательства того, что величина и состав опухолевого иммунного инфильтрата могут влиять на прогноз и ответ на терапию как при DCIS, так и при инвазивном раке, иммунная среда опухоли перед терапией может использоваться как в качестве биомаркера для прогноза заболевания, так и в качестве руководств для определения наиболее подходящей терапии. В настоящее время Международная рабочая группа TIL приступила к стандартизации оценки TIL рака молочной железы, чтобы иметь возможность использовать это в клинической практике [58]. Стандартизация того, как охарактеризовать опухоль молочной железы как по подтипу, так и по иммунной среде (имеющей высокий, средний или низкий иммунный инфильтрат), позволит идентифицировать пациентов, которым может потребоваться только лечение с помощью различных новых иммунных методов лечения (включая терапию ингибиторами контрольных точек), и обеспечить оптимальные комбинации и сроки этих мощных методов лечения для пациентов с более низким иммунным инфильтратом, чтобы позволить более широкой популяции пациентов с раком молочной железы получить пользу от целевой иммунной терапии.

REFERENCES / СНОСКИ / ИҚТИБОСЛАР:

1. Pages F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Asslaber M, Tosolini M, Bindea G, et al. In situ cytotoxic and memory T cells predict outcome in patients with early-stage colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(35):5944—51. doi:10.1200/JCO.2008.19.6147.
2. Hwang WT, Adams SF, Tahirovic E, Hagemann IS, Coukos G. Prognostic significance of tumor-infiltrating T cells in ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2012;124(2):192-8. doi:10.1016/j.ygyno.2011.09.039.
3. Dieu-Nosjean MC, Antoine M, Danel C, Heudes D, Wislez M, Poulot V, et al. Long-term survival for patients with non-small-cell lung cancer with intratumoral lymphoid structures. *J Clin Oncol.* 2008;26(27):4410-7. doi: 10.1200/JCO.2007.15.0284.
4. Denkert C, Loibl S, Noske A, Roller M, Muller BM, Komor M, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(1):105—13. doi:10.1200/JCO.2009.23.7370.
5. Loi S, Sirtaine N, Piette F, Salgado R, Viale G, Van Eenoo F, et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98. *J Clin Oncol.* 2013;31(7):860-7. doi: 10.1200/JCO.2011.41.0902.
6. Zitvogel L, Galluzzi L, Kepp O, Smyth MJ, Kroemer G. Type I interferons in anticancer immunity. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(7):405-14. doi:10.1038/nri3845.
7. Tan AH, Goh SY, Wong SC, Lam KP. T helper cell-specific regulation of inducible costimulator expression via distinct mechanisms mediated by T-bet and GATA-3. *J Biol Chem.* 2008;283(1):128-36. doi:10.1074/jbc.M707693200.
8. Hussein MR, Hassan HI. Analysis of the mononuclear inflammatory cell infiltrate in the normal breast, benign proliferative breast disease, in situ and infiltrating ductal breast carcinomas: preliminary observations. *J Clin Pathol.* 2006;59(9):972-7. doi:10.1136/jcp.2005.031252.

11. Thompson E, Taube JM, Elwood H, Sharma R, Meeker A, Warzecha HN, et al. The immune microenvironment of breast ductal carcinoma in situ. *Mod Pathol*. 2016;29(3):249-58. doi:10.1038/modpathol.2015.158.
12. Bates GJ, Fox SB, Han C, Leek RD, Garcia JF, Harris AL, et al. Quantification of regulatory T cells enables the identification of high-risk breast cancer patients and those at risk of late relapse. *J Clin Oncol*. 2006;24(34):5373-80. doi:10.1200/JCO.2006.05.9584.
13. Kristensen VN, Vaske CJ, Ursini-Siegel J, Van Loo P, Nordgard SH, Sachidanandam R, et al. Integrated molecular profiles of invasive breast tumors and ductal carcinoma in situ (DCIS) reveal differential vascular and interleukin signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109(8):2802-7. doi:10.1073/pnas.1108781108.
14. Marquez JP, Stanton SE, Disis ML. The antigenic repertoire of premalignant and high-risk lesions. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2015;8(4):266-70. doi:10.1158/1940-6207.capr-14-0314.
15. Mahmoud SM, Paish EC, Powe DG, Macmillan RD, Grainge MJ, Lee AH, et al. Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(15):1949-55. doi:10.1200/JCO.2010.30.5037.
16. Baker K, Lachapelle J, Zlobec I, Bismar TA, Terracciano L, Foulkes WD. Prognostic significance of CD8+ T lymphocytes in breast cancer depends upon both oestrogen receptor status and histological grade. *Histopathology*. 2011;58(7):1107-16. doi:10.1111/j.1365-2559.2011.03846.x.
17. Liu S, Lachapelle J, Leung S, Gao D, Foulkes WD, Nielsen TO. CD8+ lymphocyte infiltration is an independent favorable prognostic indicator in basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2012;14(2):R48. doi:10.1186/bcr3148.
18. Oda N, Shimazu K, Naoi Y, Morimoto K, Shimomura A, Shimoda M, et al. Intratumoral regulatory T cells as an independent predictive factor for pathological complete response to neoadjuvant paclitaxel followed by 5-FU/epirubicin/cyclophosphamide in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;136(1):107-16. doi:10.1007/s10549-012-2245-8.
19. Mulligan AM, Pinnaduwage D, Tchatchou S, Bull SB, Andrulis IL. Validation of Intratumoral T-bet+ Lymphoid Cells as Predictors of Disease-Free Survival in Breast Cancer. *Cancer Immunol Res*. 2016;4(1):41-8. doi:10.1158/2326-6066.CIR-15-0051.
20. Adams S, Gray RJ, Demaria S, Goldstein LJ, Perez EA, Shulman LN, et al. Prognostic Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) in Triple Negative Breast Cancers (TNBC) from two Phase III Randomized Adjuvant Breast Cancer Trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *J Clin Oncol*. 2014;32:2959-66.
21. Loi S, Michiels S, Salgado R, Sirtaine N, Jose V, Fumagalli D, et al. Tumor infiltrating lymphocytes is prognostic and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial. *Ann Oncol*. 2014. doi:10.1093/annonc/mdu112.
22. Dieci MV, Mathieu MC, Guarneri V, Conte P, Delaloge S, Andre F, et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in two phase III randomized adjuvant breast cancer trials. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1698-704. doi:10.1093/annonc/mdv239.
23. Stanton S, Adams S, Disis M. Variation in the incidence and magnitude of tumor infiltrating lymphocytes in breast cancer subtypes: A systematic review. *JAMA oncology*. 2016:in press.
24. Ladoire S, Arnould L, Mignot G, Apetoh L, Rebe C, Martin F, et al. T-bet expression in intratumoral lymphoid structures after neoadjuvant trastuzumab plus docetaxel for HER2-overexpressing breast carcinoma predicts survival. *Br J Cancer*. 2011;105(3):366-71. doi:10.1038/bjc.2011.261.
25. Jiang X, Ellison SJ, Alarid ET, Shapiro DJ. Interplay between the levels of estrogen and estrogen receptor controls the level of the granzyme inhibitor, proteinase inhibitor 9 and susceptibility to immune surveillance by natural killer cells. *Oncogene*. 2007;26(28):4106-14. doi:10.1038/sj.onc.1210197.

28. Mostafa AA, Codner D, Hirasawa K, Komatsu Y, Young MN, Steimle V, et al. Activation of ERalpha signaling differentially modulates IFN-gamma induced HLA-class II expression in breast cancer cells. *PLoS One*. 2014;9(1):e87377. doi:10.1371/journal.pone.0087377.
29. West NR, Kost SE, Martin SD, Milne K, Deleeuw RJ, Nelson BH, et al. Tumour-infiltrating FOXP3(+) lymphocytes are associated with cytotoxic immune responses and good clinical outcome in oestrogen receptor-negative breast cancer. *Br J Cancer*. 2013;108(1):155-62. doi:10.1038/bjc.2012.524.
30. Cimino-Mathews A, Thompson E, Taube JM, Ye X, Lu Y, Meeker A, et al. PD-L1 (B7-H1) expression and the immune tumor microenvironment in primary and metastatic breast carcinomas. *Hum Pathol*. 2016;47(1):52-63. doi:10.1016/j.humpath.2015.09.003.
31. Mittendorf EA, Philips AV, Meric-Bernstam F, Qiao N, Wu Y, Harrington S, et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer. *Cancer Immunol Res*. 2014;2(4):361 -70. doi:10.1158/2326-6066.CIR-13-0127.
32. Wimberly H, Brown JR, Schalper K, Haack H, Silver MR, Nixon C, et al. PD-L1 Expression Correlates with Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Cancer Immunol Res*. 2015;3(4):326-32. doi:10.1158/2326-6066.CIR-14-0133.
33. Schalper KA, Velcheti V, Carvajal D, Wimberly H, Brown J, Pusztai L, et al. In situ tumor PD-L1 mRNA expression is associated with increased TILs and better outcome in breast carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2014;20(10):2773-82. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-2702.
34. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2443-54. doi:10.1056/NEJMoa1200690.
35. Vonderheide RH, LoRusso PM, Khalil M, Gartner EM, Khaira D, Soulieres D, et al. Tremelimumab in combination with exemestane in patients with advanced breast cancer and treatment-associated modulation of inducible costimulator expression on patient T cells. *Clin Cancer Res*. 2010;16(13):3485-94. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-0505.
36. Nanda R, Chow LQ, Dees EC, Berger R, Gupta S, Geva R, et al. Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. *J Clin Oncol*. 2016. doi:10.1200/JCO.2015.64.8931.
37. Emens LA, Braiteh FS, Cassier P, De Lord J-P, Eder JP, Shen X, et al. Abstract PD1-6: Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A leads to clinical activity in patients with metastatic triple-negative breast cancer. Philadelphia:
38. American Association of Cancer Research;2014.
39. Adams S, Card D, Zhao J, Karantza V, Aktan G. A phase 2 study of pembrolizumab (MK-3475) monotherapy for metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): KEYNOTE-086. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2015.
40. Dirix LY, Takacs I, Nikolinakos P et al. Avelumab (MSB0010718C), an anti- PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: A phase Ib JAVELIN solid tumor trial. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2015. Rugo HS, Delord J-P, Im S-A, Ott PA, Piha-Paul SA, Bedard PL et al. Preliminary efficacy and safety of pembrolizumab (MK-3475) in patients with PD-L1- positive, estrogen receptor-positive (ER+)/HER2-negative advanced breast cancer enrolled in KEYNOTE-028. San Antonio Breast Cancer Symposium. 2015.
41. Garrison K, Hahn T, Lee WC, Ling LE, Weinberg AD, Akporiaye ET. The small molecule TGF-beta signaling inhibitor SM16 synergizes with agonistic OX40 antibody to suppress established mammary tumors and reduce spontaneous metastasis. *Cancer Immunol Immunother*. 2012;61(4):511-21. doi:10.1007/s00262-011-1119-y.
42. Stagg J, Loi S, Divisekera U, Ngiow SF, Duret H, Yagita H, et al. Anti-ErbB-2 mAb therapy requires type I and II interferons and synergizes with anti-PD-1 or anti-CD137 mAb therapy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(17):7142—7. doi:10.1073/pnas.1016569108.

43. Kohrt HE, Houot R, Weiskopf K, Goldstein MJ, Scheeren F, Czerwinski D, et al. Stimulation of natural killer cells with a CD137-specific antibody enhances trastuzumab efficacy in xenotransplant models of breast cancer. *J Clin Invest*. 2012;122(3):1066-75. doi:10.1172/JCI61226.
44. Закирова ЛТ, Нишанов ДА, Алимходжаева ЛТ. Прогностическая значимость иммуногистохимических маркеров RE, RP, HER2/neu рака молочной железы у женщин молодого возраста. *Евразийский онкологический журнал*. 2015;3: 42-47.
45. Shi Y, Fan X, Deng H, Brezski RJ, Ryczyn M, Jordan RE, et al. Trastuzumab triggers phagocytic killing of high HER2 cancer cells in vitro and in vivo by interaction with Fcγ receptors on macrophages. *J Immunol*. 2015;194(9):4379-86. doi:10.4049/jimmunol.1402891.
46. Datta J, Berk E, Xu S, Fitzpatrick E, Rosemblyt C, Lowenfeld L, et al. Anti-HER2 CD4(+) T-helper type 1 response is a novel immune correlate to pathologic response following neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2015;17:71. doi:10.1186/s13058-015-0584-1.
47. Datta J, Fracol M, McMillan MT, Berk E, Xu S, Goodman N, et al. Association of Depressed Anti-HER2 T-Helper Type 1 Response With Recurrence in Patients With Completely Treated HER2-Positive Breast Cancer: Role for Immune Monitoring. *JAMA Oncol*. 2016;2(2):242—6. doi:10.1001/jamaoncol.2015.5482.
48. Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesniere A, Obeid M, Ortiz C, Criollo A, et al. Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy. *Nat Med*. 2007;13(9):1050—9. doi:10.1038/nm1622.
49. Hemmi H, Kaisho T, Takeuchi O, Sato S, Sanjo H, Hoshino K, et al. Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway. *Nat Immunol*. 2002;3(2):196—200. doi:10.1038/ni758.
50. Mattarollo SR, Loi S, Duret H, Ma Y, Zitvogel L, Smyth MJ. Pivotal role of innate and adaptive immunity in anthracycline chemotherapy of established tumors. *Cancer Res*. 2011;71(14):4809-20. doi:10.1158/0008-5472.CAN-11-0753.
51. Fleming GF, Meropol NJ, Rosner GL, Hollis DR, Carson 3rd WE, Caligiuri M, et al. A phase I trial of escalating doses of trastuzumab combined with daily subcutaneous interleukin 2: report of cancer and leukemia group B 9661. *Clin Cancer Res*. 2002;8(12):3718-27.
52. Tsavaris N, Kosmas C, Vadiaka M, Kanelopoulos P, Boulamatsis D. Immune changes in patients with advanced breast cancer undergoing chemotherapy with taxanes. *Br J Cancer*. 2002;87(1):21 —7. doi:10.1038/sj.bjc.6600347.
53. Lutsiak ME, Semnani RT, De Pascalis R, Kashmiri SV, Schlom J, Sabzevari H. Inhibition of CD4(+)25+ T regulatory cell function implicated in enhanced immune response by low-dose cyclophosphamide. *Blood*. 2005;105(7):2862-8. doi:10.1182/blood-2004-06-2410.
54. Wan S, Pestka S, Jubin RG, Lyu YL, Tsai YC, Liu LF. Chemotherapeutics and radiation stimulate MHC class I expression through elevated interferon-β signaling in breast cancer cells. *PLoS One*. 2012;7(3):e32542. doi:10.1371/journal.pone.0032542.
55. Reits EA, Hodge JW, Herberts CA, Groothuis TA, Chakraborty M, Wansley EK, et al. Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful antitumor immunotherapy. *J Exp Med*. 2006;203(5):1259-71. doi:10.1084/jem.20052494.
56. Rizaev J.A, Rahimov N.M., Kadirov X.X., Shaxanova Sh.Sh. (2023). Oncoepidemiological assessment of the incidence and mortality of prostate cancer for the period 2015-2020 in the cross section of the republic of uzbekistan and individual regions. *Open Access Repository*, 4(3), 1108–1113. <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/J3KWB>
57. Shakhanova Sh. Shakhnoza, Rakhimov M. Nodir. Aspects of sarcopenia syndrome in oncological practice: diagnosis and treatment (literature review) // *Journal of Biomedicine and Practice*. 2023, vol. 8, issue 3, pp. 406-417

58. Maksudov Dilshod D., Musurmanov Fazliddin I. et al. "Development of a Comprehensive Programme for the Comprehensive Treatment of Patients with Maxillofacial Phlegmon with Viral Hepatitis B." *JournalNX*, vol. 7, no. 02, 2021, pp. 191-198.
59. Rakhimov M. Nodir, Khudayberdiyeva A. Shohista, Oripova R. Mehriniso, Shakhanova Sh. Shakhnoza. Practical recommendations for Nutritional support for cervical cancer // *Journal of Biomedicine and Practice*. 2023, vol. 8, issue 2, pp.224-230
60. Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesniere A, Criollo A, Ortiz C, Lidereau R, et al. The interaction between HMGB1 and TLR4 dictates the outcome of anticancer chemotherapy and radiotherapy. *Immunol Rev*. 2007;220:47-59. doi:10.1111 /j.1600-065X.2007.00573.x.
61. Golden EB, Chhabra A, Chachoua A, Adams S, Donach M, Fenton-Kerimian M, et al. Local radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to generate abscopal responses in patients with metastatic solid tumours: a proof-of-principle trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(7):795-803. doi:10.1016/S1470-2045(15)00054-6.
62. Shakhanova Shakhnoza, Rakhimov Nodir, Zaripova Parvina. Breast tumors in adolescent girls // *Journal of Biomedicine and Practice*. 2022, vol. 7, issue3, pp.266-273