

УДК 618.19-006.6-085.277.3-036:612.017

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-5-9>*Н. М. Отченаш^{1,2} <https://orcid.org/0009-0004-0848-7308>**Т. І. Лядова¹ <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>**Ф. В. Гладких³ <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>**В. В. Кірчев⁴ <https://orcid.org/0000-0003-3640-6718>*

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ КЛІТИННОЇ ТА ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНОК ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ В ДИНАМІЦІ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ

¹Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна²Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласний центр онкології», Харків, Україна³Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна⁴Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.19-006.6-085.277.3-036:612.017

Н. М. Отченаш^{1,2}, Т. І. Лядова¹, Ф. В. Гладких³, В. В. Кірчев⁴

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ КЛІТИННОЇ ТА ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНОК ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ В ДИНАМІЦІ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ

¹Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна²Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласний центр онкології», Харків, Україна³Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна⁴Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Рак грудної залози (РГЗ) посідає одне з провідних місць серед онкологічних захворювань у всьому світі. Стандартом під час лікування місцево поширеного РГЗ є неoad'ювантна поліхіміотерапія (НАХТ). У дослідження було включено 46 жінок ІА та ІІВ стадії (T₁₋₃N₀₋₃M₀ стадії) РГЗ, яким було призначено курс передопераційної хіміотерапії. Встановлено, що показники відносного вмісту CD8⁺CD28⁻-клітин характеризувалися тенденцією до зменшення під час проведення НАХТ. Відносний вміст CD8⁺CD28⁻-клітин у хворих у ІІ періоді відрізнявся (p<0,001) як між періодами, так і стосовно показників контрольної групи і становив 8,4±0,5 проти 5,5±0,4 клітини у І періоді (p<0,001) та 5,3±0,3 клітини у контрольній групі.

Ключові слова: рак грудної залози, неoad'ювантна поліхіміотерапія, імунний статус, системна імунна відповідь, фенотип лімфоцитів.

UDC 618.19-006.6-085.277.3-036:612.017

N. M. Otchenash^{1,2}, T. I. Liadova¹, F. V. Hladkykh³, V. V. Kirchev⁴

THE CHARACTERISTICS OF CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY INDICATORS IN BREAST CANCER PATIENTS DURING THE COURSE OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

¹V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine²Communal non-profit enterprise of the Kharkiv Regional Council "Regional Center of Oncology", Kharkiv, Ukraine³State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine⁴Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Background. Breast cancer (BC) is one of the leading oncological diseases worldwide. Neoadjuvant chemotherapy (NAC) is the standard treatment for locally advanced BC. Administering NAC allows for assessing the tumor's sensitivity to chemotherapy, identifying predictive biomarkers, potentially downstaging the cancer, and enabling organ-preserving surgery.

The objective is to characterize the cellular and humoral immune response parameters in patients with BC during neoadjuvant chemotherapy.

Materials and methods. The study involved 46 women with stage IIA and IIIB (T₁₋₃N₀₋₃M₀) BC, who were prescribed a preoperative chemotherapy regimen. The systemic immune response was assessed by analyzing the population and subcellular composition of peripheral blood lymphocytes. The study was conducted in two phases: before the first chemotherapy cycle (Period I) and after the sixth cycle (Period II) of NAC.

Results. Analysis of lymphocyte subpopulations in BC patients undergoing NAC showed significant differences in immune status compared to both the control group and baseline values. The relative levels of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, and CD20⁺ cells after completing

© N. M. Otchenash, T. I. Liadova, F. V. Hladkykh et al., 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



NAC were statistically significantly different ($p < 0.01$) from both the control group and pre-treatment values. The relative proportion of CD8+CD28+ cells exhibited a trend toward reduction during NAC.

Conclusions. In BC patients, the relative levels of CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, and CD20+ cells after completing NAC showed statistically significant differences ($p < 0.01$) compared to both control group values and pre-treatment levels. The relative proportion of CD8+CD28- cells in Period II was significantly different ($p < 0.001$) from both Period I and the control group, with values of 8.4 ± 0.5 cells compared to 5.5 ± 0.4 cells in Period I ($p < 0.001$) and 5.3 ± 0.3 cells in the control group.

Key words: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, immune status, systemic immune response, lymphocyte phenotype.

Вступ. Рак грудної залози (РГЗ) входить до трійки найпоширеніших онкологічних захворювань у світі. Близько 42 тис. жінок щороку помирають від РГЗ, що робить його п'ятою основною причиною смерті в усьому світі. У 2020 р. у майже 2,3 млн жінок був діагностований РМЗ, а 685 тис. смертей стали результатом цієї хвороби в усьому світі. Більшість випадків РГЗ діагностується на ранній стадії, причому приблизно у 5–15 % пацієнтів на ранній стадії виявляються метастази [2]. Молодші жінки часто мають більш пізні стадії захворювання та мають пухлини з більш агресивними ознаками, такими як вищий ядерний клас, лімфосудинна інвазія та надмірна експресія рецептора епідермального фактора росту людини 2 (HER2) або потрійний негативний (TN) статус (відсутність HER2 та естрогену та експресія рецепторів прогестерону) [3].

Оптимальна терапія є мультимодальною, а послідовність терапій враховує молекулярний підтип і локальний пухлинний тягар. Оскільки більшість проявів є ранньою стадією захворювання, хірургічна резекція часто є основним методом лікування. Однак навіть на початковій стадії захворювання операція може бути не найкращим початковим варіантом лікування для кожного пацієнта [4].

У клінічному лікуванні хворих на РГЗ хірургічне втручання зазвичай поєднується з хіміотерапією. З розвитком біології та імунології підхід до лікування хворих із зазначеною патологією постійно оновлюється. Останніми роками РГЗ розглядається як системне захворювання, а неoad'ювантна хіміотерапія (НАХТ) включена як важлива частина лікування [5].

Хоча історично спочатку проводили хірургічне втручання, а потім ад'ювантну хіміотерапію, проведення хіміотерапії перед операцією стало рекомендованим підходом до пацієнтів із місцево поширеним захворюванням або агресивною біологією пухлини. Підхід НАХТ пропонує численні переваги, оскільки він: 1) дає можливість деескалації хірургічного лікування на основі відповіді; 2) надає інформацію про відповідь, яка є прогностичною та використовується для надання рекомендацій щодо ад'ювантного лікування; і 3) служить платформою для просування розробки ліків [6].

НАХТ належить до системної хіміотерапії перед впровадженням місцевих методів лікування (таких як хірургія або променева терапія). НАХТ в основному підходить для пацієнтів із місцево поширеним РГЗ. Її метою є трансформація неоперабельного РГЗ в операбельний, перетворення РГЗ, який потребує видалення молочної залози, у РГЗ, що зберігає грудну залозу, і забезпечення медикаментозної основи в подальшому лікуванні для покращення прогнозу пацієнтів [5; 6].

Є декілька різних типів пацієнтів із місцево поширеним РГЗ, і їхнє виживання та частота місцевих

рецидивів можуть відрізнятися. Опис цієї форми РГЗ не є загальноприйнятим, хоча одна з широко використовуваних клінічних стадій охоплює осіб з великими початковими пухлинами більше 5 см (T3), фіксованим ураженням шкіри або грудної клітки (T4), фіксованими пахвовими вузлами (N2) або іпсилатеральним ураженням внутрішніх молочних лімфовузлів. Згідно з VIII системою визначення стадії TNM, запропонованою Американським об'єднаним комітетом з раку (AJCC), усі захворювання стадії III вважаються місцево поширеними, як і підмножина стадії ІІВ (T_3N_0) [7].

Багато рандомізованих контрольованих досліджень вивчали потенційні переваги, пов'язані з НАХТ, порівняно з ад'ювантною хіміотерапією для жінок з локально поширеним раком молочної залози, з обґрунтуванням того, що раннє впровадження системної терапії в умовах неoad'ювантної терапії призведе до покращення виживання [8]. Нещодавній мета-аналіз, який включав 10 досліджень із 4756 пацієнтами, повідомив, що НАХТ збільшила кількість операцій зі збереження грудей з 49 до 65 % порівняно з ад'ювантною терапією [9]. У проспективному дослідженні M. Golshan та співав. (2020 р.), в якому взяли участь 634 пацієнти, повідомлено, що неoad'ювантна системна терапія сприяла збереженню грудей у 53,2 % жінок з потрійним негативним РГЗ [10]. В іншому звіті зазначено, що 27 % пацієток, які підходили до мастектомії, перенесли операцію зі збереження грудей, а частота рецидивів РГЗ становила 14,3 % [11].

Незважаючи на існування глибокої імунної дисрегуляції у разі поширеного метастатичного РГЗ, тепер добре відомо, що раннє захворювання також пов'язане як з локалізованою, так і системною імунною дисфункцією [12]. У мікрооточенні пухлини макрофаги M2-подібного імуносупресивного фенотипу, мабуть, переважають, де вони ефективно виключають цитотоксичні CD8+ Т-клітини від досягнення своїх пухлинних мішеней [13]. У разі системної імуносупресії на ранніх стадіях РГЗ відомі механізми включають зменшення кількості та/або активацію звичайних дендритних клітин, а також збільшення кількості моноцитів з M2-подібним фенотипом [14].

Саме тому постає актуальним завданням дослідження механізмів відновлення системної імунної дисрегуляції після НАХТ у хворих на РГЗ.

Мета роботи – охарактеризувати показники клітинної та гуморальної ланок імунітету у хворих на РГЗ у динаміці неoad'ювантної поліхіміотерапії.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження виконане на базі Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласний центр онкології» (клінічна база кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна

Міністерства освіти і науки України). Комплексну програму досліджень розглянуто та погоджено Комісією з питань етики та біоетики медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна МОН України (протокол засідання № 3/3 від 13.12.2023 р). Під час дослідження дотримувалися положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження».

Дослідження проведено за участю 46 жінок з РГЗ ПА та ПІВ стадії (T₁₋₃N₀₋₃M₀ стадії) РГЗ. Хворим призначався курс передопераційної хіміотерапії за схемою АС (доксорубіцин 60 мг/м², ендоксан 600 мг/м² 1 раз на 2–3 тижні 4 курси, після цієї схеми – паклітаксел 175 мг/м² 1 раз на 3 тижні 4 введення).

Імунний статус оцінювали у 46 хворих на РГЗ віком 32–58 років. Середній вік пацієнток становив 44,8±12,4 року. Контрольну групу становили 20 здорових осіб без ознак патології.

Системну імунну відповідь досліджували за популяційним та субклітинним станом лімфоцитів периферичної крові. Дослідження проводилось у динаміці лікування до початку 1-го курсу (І період), після 6-го курсу (ІІ період) НАХТ. Матеріалом для дослідження використана сироватка хворих на РГЗ. Фенотип лімфоцитів крові визначали за допомогою проточної цитометрії (FACS-Calibur, США) та моноклональних антитіл (МАТ). Для ідентифікації на клітинах CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD25⁺, CD8⁺CD28⁺, CD8⁺CD28⁻ використовували відповідні антитіла, помічені FITC. Для ідентифікації в цитоплазмі Т-лімфоцитів ІНФγ (Th1-клітини), ІЛ-4 (Th2-клітини) ТФРβ1 (Th3-клітини) використовували моноклональні антитіла ІНФγ – РС-5, ІЛ-4 – РЕ, ТФРβ – FITC (*eBioscience, Beckman Coulter, R&D System*). Усі стадії підготовки проб для лазерної цитофлюорометрії проводили у відповідності до протоколів виробника.

Статистичне опрацювання отриманих показників проведено у середовищі програмного забезпечення «Statistica 10.0 for Windows». Цифрові дані наведені у вигляді середнього арифметичного (М) та помилки середньої арифметичної (m). Статистичну значущість оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Відмінності вважали статистично вірогідними при рівні p<0,05.

Результати та їх обговорення. Дослідження показало, що на тлі проведення НАХТ у хворих на РГЗ у різних періодах спостереження абсолютна кількість лейкоцитів та лімфоцитів периферичної крові не відрізнялася статистичною вірогідністю і становила 5,48±1,81 та 2,45±1,82×10⁹/л проти контрольних значень – 5,35±1,47×10⁹/л (p>0,05) та 2,74±0,63 і 1,62±0,78×10⁹/л проти 2,78±0,19×10⁹/л (p>0,05; табл. 1).

Відносний вміст CD3⁺-клітин у хворих на РГЗ до проведення НАХТ не мав вірогідних відмінностей порівняно з контрольними показниками – 66,48±3,8 проти 69,67±4,51 клітини, % (p>0,05), однак у ІІ періоді відносний вміст CD3⁺-клітин зменшувався у 1,3 та 1,4 раза та відрізнявся статистичною вірогідністю порівняно з показниками контрольної групи та до початку проведення ПХТ і становив 49,2±4,81 клітини, % (p<0,01).

Вміст CD4⁺-клітин до початку проведення НАХТ також не відрізнявся від контрольних значень і становив 41,58±3,07 проти 42,4±1,39 клітини (p>0,05). На момент закінчення лікування показники CD4⁺-клітин знижувалися та характеризувалися вірогідними відмінностями від показників контролю та до початку проведення терапії – 30,1±4,08 клітини (p<0,01).

Аналогічна тенденція характеризувала і відносний вміст CD8⁺-клітин, які є глікопротеїнами, що виявляються на поверхні Т-лімфоцитів та беруть активну участь у розпізнаванні антигенних пептидів у контексті з молекулами головного комплексу гістосумісності І класу. Показники CD8⁺-клітин не відрізнялись ста-

Таблиця 1

Субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові хворих у хворих на РГЗ під час проведення НІХМ, М±m

| Досліджуваний показник | I період (n=46) | II період (n=46) | Контроль (n=20) |
|--|-----------------|------------------|-----------------|
| Лейкоцити, (10 ⁹ /л) | 5,48±1,81 | 2,45±1,82 | 5,35±1,47 |
| Лімфоцити, (10 ⁹ /л) | 2,74±0,63 | 1,62±0,78 | 2,78±0,19 |
| CD3 ⁺ -клітини, % | 69,67±4,51 | 49,2±4,81*# | 66,48±3,8 |
| CD4 ⁺ -клітини, % | 41,58±3,07 | 30,1±4,08*# | 42,4±1,39 |
| CD8 ⁺ -клітини, % | 24,26±2,75 | 19,8±2,42* | 29,7±1,81 |
| CD16 ⁺ -клітини, % | 15,77±0,8 | 12,79±0,6*# | 14,64±0,49 |
| CD20 ⁺ -клітини, % | 14,82±1,1 | 9,17±1,8*# | 13,5±0,5 |
| CD8 ⁺ CD28 ⁺ -клітини, % | 15,7±1,2 | 11,4±1,8 | 14,9±0,6 |
| CD8 ⁺ CD28 ⁻ -клітини, % | 5,5±0,4 | 8,4±0,5*# | 5,3±0,3 |
| CD8 ⁺ CD28 ⁺ /CD8 ⁺ CD28 ⁻ | 2,9±0,5 | 1,36±0,9 | 2,8±0,4 |
| CD25 ⁺ -клітини, % | 17,42±1,2 | 12,38±1,79# | 16,0±0,63 |
| Th1 (ІНФγ ⁺), % | 12,5±1,39 | 8,33±1,8 | 11,3±1,3 |
| Th2 (ІЛ-4 ⁺), % | 11,9±1,12 | 6,5±2,38*# | 12,3±1,4 |
| Th1/Th2 | 1,05±1,06 | 1,28±1,75 | 0,91±1,09 |

Примітки. * – вірогідна різниця з показниками контрольної групи (p<0,05); # – вірогідна різниця з показниками II періоду (p<0,05).

КЛІНІЧНА ПРАКТИКА

тистичною вірогідністю між показниками контрольних значень та у I періоді $29,7 \pm 1,81$ проти $24,26 \pm 2,75$ клітини ($p > 0,05$). У другому періоді статистичною вірогідністю була відзначена між контрольними показниками $19,8 \pm 2,42$ проти $29,7 \pm 1,81$ клітини, % ($p < 0,001$).

Дослідження відносного вмісту CD16⁺-клітин, який є мембранним рецептором, що відіграє основну роль в антитіло-залежній клітинній цитотоксичності, у II періоді відзначався статистичною вірогідністю як з показниками контрольної групи, так і показниками I періоду і становив $12,79 \pm 0,6$ проти $14,64 \pm 0,49$ клітини, % ($p < 0,05$) та $12,79 \pm 0,6$ проти $15,77 \pm 0,8$ клітини ($p < 0,01$).

Відносний вміст CD20⁺-клітин у хворих на РГЗ до проведення НАХТ становив $14,82 \pm 1,1$ клітини, не відрізняючись вірогідністю з показниками контрольної групи ($p > 0,05$). На момент закінчення терапії відносний вміст CD20⁺-клітин становив $9,17 \pm 1,8$ клітини, що було нижче контрольних значень та до початку терапії на 1,5 раза ($p < 0,05$) та 1,6 раза ($p < 0,01$).

Показники відносного вмісту CD8⁺CD28⁺-клітин характеризувалися тенденцією до зменшення під час проведення НАХТ та не відрізнялися статистичною вірогідністю у групах порівняння та контрольними значеннями.

Однак відносний вміст CD8⁺CD28⁻-клітин у II періоді відрізнявся статистичною вірогідністю між періодами дослідження та показниками контрольної групи і становив $8,4 \pm 0,5$ проти $5,5 \pm 0,4$ клітини у I періоді ($p < 0,001$) та $5,3 \pm 0,3$ клітини у контрольній групі ($p < 0,001$).

Дослідження співвідношення CD8⁺CD28⁺/CD8⁺CD28⁻ не виявило статистичної вірогідності між контрольними значеннями та показниками періодів дослідження.

Відносний вміст CD25⁺-клітин, який є білком із групи диференційних антигенів лейкоцитів та є α -субодиницею рецептора інтерлейкіну 2 (IL-2R α) у разі динамічного спостереження характеризувався

зменшенням під час проведення НАХТ, не відрізняючись статистичною вірогідністю порівняно з показниками контрольної групи ($p > 0,05$), однак між періодами ці показники відрізнялися статистично і становили $17,42 \pm 1,2$ проти $12,38 \pm 1,79$ клітини ($p < 0,05$).

Динамічне спостереження відносного вмісту Th1 (IFN γ ⁺), % дозволило встановити відсутність статистичної вірогідності між контрольними значеннями та періодами спостереження ($p > 0,05$).

Слід зазначити, що відносний вміст Th2 (IL-4⁺), % у II періоді відрізнявся статистично між показниками I періоду та контрольними значеннями, що становило $6,5 \pm 2,38$ проти $11,9 \pm 1,12$ клітини ($p < 0,05$) та $12,3 \pm 1,4$ клітини ($p < 0,05$).

Співвідношення Th1/Th2 також не мало вірогідних відмінностей між періодами та показниками контрольної групи.

Математичне відображення ступеня відхилення від показників I періоду з використанням критерію Стьюдента представлено на рис. 1.

Аналіз отриманих даних, що представлені на рис. 1, дозволив встановити, що найбільш вираженими відхиленнями характеризувалися показники CD8⁺CD28⁻ ($t=4,53$; $p < 0,001$); вміст CD3⁺ ($t=3,1$, $p < 0,01$); вміст CD16⁺ ($t=2,98$; $p < 0,01$); вміст CD20⁺ ($t=2,68$; $p < 0,01$). Менші показники t-критерію мали рівні інших досліджуваних показників – CD25⁺ ($t=2,34$, $p < 0,05$); CD4⁺ ($t=2,25$; $p < 0,05$) та Th2-клітин ($t=2,05$; $p < 0,05$). Інші дані вірогідно не перевищували критичне значення критерію.

Висновки. Дослідження субпопуляційного складу лімфоцитів у хворих на РГЗ під час проведення НАХТ дозволило встановити, що показники імунного статусу у хворих характеризувалися вірогідними відмінностями порівняно з показниками контрольної групи хворих та до початку проведення терапії. У хворих на РГЗ відносний вміст CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺-клітин після завершення НАХТ статистично вірогідно ($p < 0,01$) відрізнявся як від показників контрольних

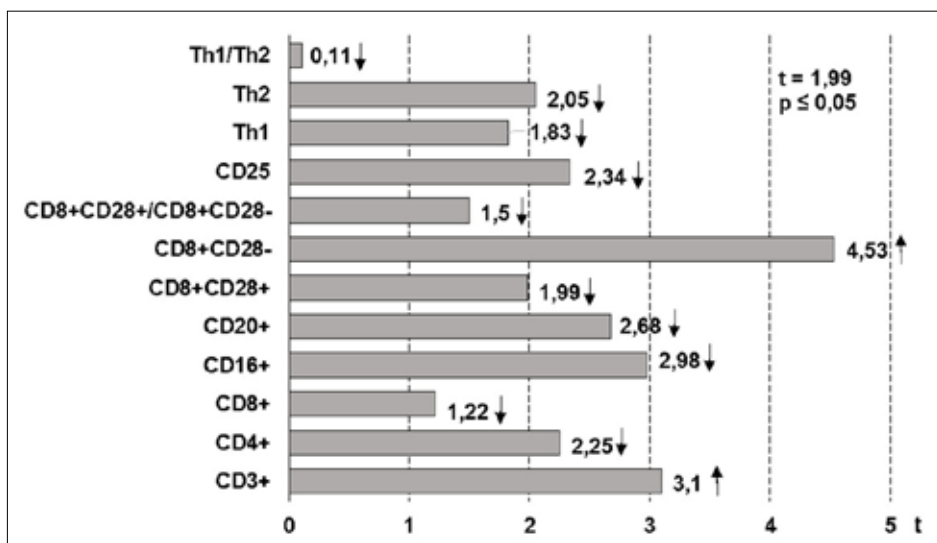


Рис. 1. Ступінь відхилення від показників CD⁺ у I та II періоді у хворих на РГЗ (t-критерій)

значень, так і щодо показників до початку терапії. Відносний вміст CD8⁺CD28⁻-клітин у хворих у II періоді відрізнявся ($p < 0,001$) як між періодами, так і стосовно показників контрольної групи і становив $8,4 \pm 0,5$ проти $5,5 \pm 0,4$ клітини у I періоді ($p < 0,001$) та $5,3 \pm 0,3$ клітини у контрольній групі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ben-Dror J, Shalamov M, Sonnenblick A. The History of Early Breast Cancer Treatment. *Genes (Basel)*. 2022; 13 (6): 960. <https://doi.org/10.3390/genes13060960>.
2. Barchiesi G, Mazzotta M, Krasniqi E, et al. Neoadjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer: Current Knowledge and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(10): 3528. <https://doi.org/10.3390/ijms21103528>.
3. Verdial FC, Mamtani A, Pawloski KR, et al. The Effect of Age on Outcomes After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2022; 29 (6): 3810–3819. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-11367-w>.
4. Tse T, Sehdev S, Seely J, et al. Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: Review of the Evidence and Conditions That Facilitated Its Use during the Global Pandemic. *Curr Oncol*. 2021; 28 (2): 1338–1347. <https://doi.org/10.3390/currenocol28020127>.
5. An J, Peng C, Tang H, Liu X, Peng F. New Advances in the Research of Resistance to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (17): 9644. <https://doi.org/10.3390/ijms22179644>.
6. Leon-Ferre RA, Hieken TJ, Boughey JC. The Landmark Series: Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative and HER2-Positive Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2021; 28 (4): 2111–2119. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09480-9>.
7. Wang H, Mao X. Evaluation of the Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Drug Des Devel Ther*. 2020; 14: 2423–2433. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S253961>.
8. Stankowski-Drengler TJ, Livingston-Rosanoff D, Schumacher JR, Hanlon BM, Hitchcock ME, Neuman HB. Breast Cancer Outcomes of Neoadjuvant Versus Adjuvant Chemotherapy by Receptor Subtype: A Scoping Review. *J Surg Res*. 2020; 254: 83–90. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2020.04.011>.
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018; 19 (1): 27–39. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30777-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30777-5).
10. Golshan M, Loibl S, Wong SM, et al. Breast Conservation After Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative Breast Cancer: Surgical Results From the BrighTNess Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2020; 155 (3): e195410. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.5410>.
11. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998; 16 (8): 2672–85. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.8.2672>.
12. Rapoport BL, Steel HC, Benn CA, et al. Dysregulation of systemic soluble immune checkpoints in early breast cancer is attenuated following administration of neoadjuvant chemotherapy and is associated with recovery of CD27, CD28, CD40, CD80, ICOS and GITR and substantially increased levels of PD-L1, LAG-3 and TIM-3. *Front Oncol*. 2023; 13: 1097309. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1097309>.
13. Peranzoni E, Lemoine J, Vimeux L, et al. Macrophages impede CD8 T cells from reaching tumor cells and limit the efficacy of anti-PD-1 treatment. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018; 115 (17): 4041–050. <https://doi.org/10.1073/pnas.1720948115>.
14. Zhang B, Cao M, He Y, et al. Increased circulating M2-like monocytes in patients with breast cancer. *Tumour Biol*. 2017; 39(6): 1010428317711571. <https://doi.org/10.1177/1010428317711571>.

Надійшла до редакції 01.10.2024 р.

Прийнята до друку 26.12.2024 р.

Електронна адреса для листування fedir.hladkykh@gmail.com