

ОНКОЛОГІЯ

УДК 618.19–006.6–033.2–085.277.3

ПРОГНОСТИЧНА РОЛЬ ПУХЛИНА ІНФІЛЬТРУЮЧИХ ЛІМФОЦИТІВ У ПАЦІЄНТОК З МЕТАСТАТИЧНИМ ТРИЧІ НЕГАТИВНИМ РАКОМ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

*С. А. Лялькін¹⁾, Н. О. Верьовкіна¹⁾, Л. А. Сивак¹⁾,
Д. В. Варивончик²⁾*

¹⁾ Національний інститут раку, м. Київ,

²⁾ Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

Вступ. Терапія метастатичного тричі негативного рака грудної залози (ТНРГЗ) на сьогоднішній день залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної онкології.

Метою дослідження є вивчення прогностичної ролі пухлина інфільтруючих лімфоцитів (ПІЛ) та їх субпопуляцій (CD4+, CD8+ і FOXP3) у пацієнток з ТНРГЗ.

Матеріали і методи. Визначалось прогностичне значення клінічних, гістологічних та імуногістохімічних характеристик пухлини, рівня пухлина інфільтруючих лімфоцитів (ПІЛ) та їх субпопуляцій, їх вплив на безрецидивну та загальну виживаність при лікуванні 114 пацієнток на метастатичний ТНРГЗ.

Результати. Встановлено, що високий рівень перитуморальних CD4+ лімфоцитів у хворих з ТНРГЗ підвищує ризик метастазування в середньому в 1,73 рази (HR = 1,73; 95 % CI = 1,27–2,37; p < 0,001); високий рівень FOXP3+ лімфоцитів у імунному інфільтраті на момент встановлення діагнозу свідчить про зниження імовірності рецидиву (HR = 0,66; 95 % CI = 0,50–0,88; p = 0,005). Доведено, що високий рівень перитуморальних CD4+ лімфоцитів підвищує ризик смерті від ТНРГЗ в середньому в 1,76 рази (HR = 1,76; 95 % CI = 1,16–2,66; p = 0,008); високий рівень ПІЛ та FOXP3+ лімфоцитів у імунному інфільтраті свідчить про зниження ризику смерті у хворих на ТНРГЗ (HR = 0,61; 95 % CI = 0,45–0,82; p = 0,001 та HR = 0,54; 95 % CI = 0,37–0,80; p = 0,002).

Висновки. Виживаність хворих на ТНРГЗ: знижується — при високому рівні перитуморальних CD4+; підвищується — при високому рівні ПІЛ та FOXP3+ лімфоцитів у пухлинному інфільтраті на момент

встановлення діагнозу. Існує необхідність у подальших дослідженнях для розробки стратегій системного лікування ТНРГЗ.

Ключові слова: тричі негативний рак грудної залози, пухлина інфільтруючі лімфоцити, клінічний прогноз, безрецидивна виживаність, загальна виживаність.

Вступ. Незважаючи на численні дослідження та великий досвід у лікуванні раку грудної залози (РГЗ), однією з основних проблем в діагностиці та лікуванні є його висока клінічна і генетична гетерогенність. На сьогодні, з урахуванням особливостей експресії маркерних генів, з клінічної та терапевтичної точки зору, РГЗ поділяють на 4 основних типи, критерієм поділу на які є експресія рецепторів естрогену (ER), прогестерону (PR) та форми рецептору епідермального фактору росту (HER2/neu): люмінальний А, люмінальний В, HER2-збагачений та тричі негативний типи [1–3,7,10].

Тричі негативний рак грудної залози (ТНРГЗ) — це група гетерогенних пухлин, яка не має рецепторів до естрогенів, прогестерону та для яких не характерна гіперекспресія HER2/neu. Цей варіант РГЗ зустрічається доволі рідкісно (10–15%), але упродовж останніх років він перебуває в центрі уваги досліджень онкологів [1–3,6,7,10]. Відомим фактом для даного підтипу РГЗ є велика питома вага пацієнток молодого віку, що надає цій проблемі високого соціального значення. ТНРГЗ вирізняється агресивним перебігом, раннім метастазуванням і як наслідок, коротшою тривалістю життя хворих [1–3,10].

Так, за даними *Dent R., (2007)*, медіана виживаності при метастатичному ТНРГЗ становила 9 міс, проти 22 міс при інших типах РГЗ [3]. За даними *Kennecke H. (2010)*, медіана виживаності метастатичного тричі негативного РГЗ становила 6 міс, на відміну від люмінального А підтипу — 2,2 роки, люмінального В — 1,6 [7].

У зв'язку з відсутністю на пухлинних клітинах рецепторів естрогену, прогестерону та HER-2 гормональна та таргетна терапія є недоцільними та клінічно не ефективними. Єдиним затвердженим на сьогоднішній день методом лікування ТНРГЗ залишається поліхіміотерапія (ПХТ).

Незважаючи на негативний прогноз в цілому для групи пацієнтів з тричі негативним РГЗ, існує підгрупа пацієнток з кращою відповіддю на системну ПХТ та кращим прогнозом, що доводить гетерогенність тричі негативного РГЗ.

Останнім часом, загально визнаною є теорія ролі імунного мікрооточення, яке визначає пухлинну прогресію і резистентність ракових клітин до лікарських засобів [5]. У більшості випадків РГЗ не

відноситься до типово імуногенних пухлин. Однак, ТНРГЗ, за рахунок геномної нестабільності, високого мутаційного навантаження, що призводить до утворення великої кількості неоантигенів, є найбільш імуногенним підтипом РГЗ [4, 8, 9].

Роль пухлина інфільтруючих лімфоцитів (ПІЛ) та їх субпопуляцій при ТНРГЗ детально вивчається в останні роки як в фундаментальних, так і в клінічних дослідженнях [4,8,9,11]. Багатьма дослідниками доведено, що ТНРГЗ являє собою гетерогенну суміш різних пухлин, а наявність інфільтрації тканини пухлини імунокомпетентними клітинами асоційовано як з відповіддю на хіміотерапію [8–10, 11], так і з виживаністю [8,9,11].

Таким чином, дослідження імунологічних маркерів при ТН-РГЗ є одним з найбільш перспективних факторів, які дозволяють прогнозувати ефективність системної ПХТ, що і визначило актуальність проведення даного дослідження.

Метою дослідження було вивчення прогностичної ролі пухлина інфільтруючих лімфоцитів та їх субпопуляцій у пацієток з ТНРГЗ.

Матеріали та методи дослідження. Для оцінки впливу клінічних, гістологічних та імуногістохімічних характеристик пухлини на безрецидивну (БРВ) та загальну виживаність (ЗВ) був проведений аналіз результатів лікування 114 пацієток з ТНРГЗ. Вивчали зміни рівня ПІЛ та їх субпопуляцій у хворих на момент встановлення діагнозу в матеріалі трепан-біопсії та в післяопераційному матеріалі. Морфологічне дослідження проводилось за стандартною методикою. Інфільтрацію пухлинної тканини імунокомпетентними клітинами оцінювали в препаратах пофарбованих гематоксиліном та еозином, аналізували у 10 полях зору та визначали у відсотках наступним чином: відсутня або слабо виражена (+) < 10 %, помірна (++) — 10–50 % та значно виражена (+++) — > 50 %.

Імуногістохімічне (ІГХ) дослідження молекулярних маркерів пухлинних клітин здійснювали на депарафінізованих зрізах пухлин ТНРГЗ з використанням таких МкАТ: Estrogen Receptor α — (Dako IS657 Monoclonal Mouse Anti-Human Clone 1D5), Progesterone Receptor — (Dako IS068 Monoclonal Mouse Anti-Human Clone PgR636), c-erbB-2 Oncoprotein —(DBS DS-PDR 003-A Rabbit Polyclonal Antibody to Human) маркер проліферуючих клітин — Ki-67(Dako IS626, Monoclonal Mouse Anti-Human Ki-67 Antigen Clone MIB-1), CD4+-Лімфоцити та CD8+-Лімфоцити — MoHuanti CD4 T-Cell- Clone MT310 та MoHu anti-CD8, T-CellClone C8/144B («ДАКО», Данія). Для детекції зазначених білків застосовували систему візуалізації з використанням системи детекції EnVision TM FLEX («Dako», Данія). Результати ІГХ реакції

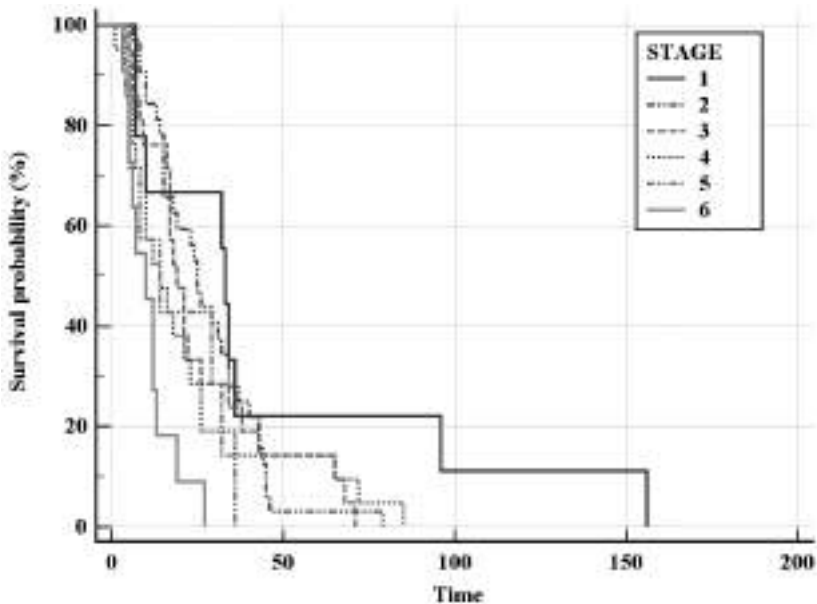
оцінювали напівкількісним методом, шляхом підрахунку кількості позитивно забарвлених клітин — індекс мітки (ІМ) у відсотках. CD4+, CD8+ та FOXP3 лімфоцити визначали в стромі пухлини (стромальні CD4+, CD8+ та FOXP3) та в зоні пухлинних клітин (перитуморальні CD4+, CD8+ та FOXP3).

Первинні дані обробляли методами дескриптивної статистики та досліджувались методами одно- та багатофакторної моделі пропорційних ризиків Кокса, достовірність відмінностей даних оцінювалась за коефіцієнтом Фішера.

Під час дослідження дотримувались принципи біоетики, від хворих було отримано інформовану згоду на проведення досліджень.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Результати. Аналіз результатів лікування пацієнок на ТНРГЗ не виявив впливу віку та стану менструальної функції на показники безрецидивної виживаності. Досліджено, що у цієї категорії пацієнок виявлення захворювання у більш пізній стадії (згідно класифікації TNM 6-те видання) збільшує ризик рецидиву в середньому в 1,3 рази на кожну стадію захворювання (95 % CI = 1,13–1,52, $p < 0,001$) (рис. 1).



Клінічні стадії РГЗ: 1- I; 2- IIA, 3- IIB, 4- IIIA, 5- IIIB, 6 — IIIC, IV.

Рис. 1. Безрецидивна виживаності у хворих на ТНРГЗ, залежно від стадії захворювання на момент встановлення діагнозу.

При дослідженні загальних ПІЛ та їх субпопуляцій в перитуморальному інфільтраті у матеріалі трепанбіопсії, не виявлено незалежного прогностичного значення окремих субпопуляцій лімфоїдних клітин: FOXP3+, CD4+ стромальні, CD8+ стромальні та перитуморальні пухлина інфільтруючі лімфоцити. Тоді як наявність перитуморальних CD4+лімфоцитів збільшувала імовірність розвитку метастазів у 1,35 рази (HR 1,35; 95 % CI = 1,04–1,77, p=0,003) (табл. 1).

Таблиця 1

Роль рівня пухлина інфільтруючих лімфоцитів у прогнозуванні безрецидивної виживаності хворих з ТНРГЗ у матеріалі трепан біопсії (коефіцієнти однофакторної моделі пропорційних ризиків Кокса).

Субпопуляції ПІЛ	b±m	p	HR (95 % CI)
CD4-S	-0,05±0,14	0,69	0,95 (0,73–1,24)
CD4-T	0,30±0,13	0,03	1,35 (1,04–1,77)
CD8-S	0,05±0,12	0,66	1,05 (0,83–1,34)
CD8-T	0,04±0,11	0,70	1,05 (0,84–1,31)
FOXP3	-0,13±0,12	0,28	0,88 (0,70–1,11)
Ki-67T (%)	-0,001±0,006	0,86	1,00 (0,99–1,01)
Загальні ПІЛ	-0,19±0,11	0,08	0,83 (0,67–1,01)

Вивчено прогнозування безрецидивної виживаності залежно від показників після операції. Так у пацієток з ТНРГЗ при дослідженні пухлинної тканини у післяопераційному матеріалі не було виявлено самостійного прогностичного значення окремих субпопуляцій лімфоцитів на показники безрецидивної виживаності. Натомість було визначено збільшення ризику метастазування у рази при збільшенні показника проліферативної активності Ki-67 (HR = 1,01; 95 % CI = 1,01–1,02; p = 0,007) на кожен відсоток (табл. 2).

Для виявлення сукупності факторних ознак, що пов'язані із ризиком рецидиву використано метод побудови багатофакторних моделей Кокса. Відбір значимих ознак проводився за методом покрокового відкидання/додавання ознак (Stepwise, порог включення p<0,1 порог відкидання p>0,3), на початку аналізу в модель включені всі факторні ознаки (до та після операції), що були проаналізовані в однофакторних моделях Кокса — усього 18 ознак. Як факторні ознаки було використано 18 показників: вік пацієток, стан менструальної функції, стадія захворювання, розмір первинної пухлини (категорія pT згідно класифікації TNM), наявність або відсутність метастазів

в аксиллярних лімфатичних вузлах (категорія pN згідно класифікації TNM), ступінь диференціювання пухлини (G), рівень пухлина-інфільтруючих лімфоцитів (ПІЛ), рівень стромальних та перитуморальних CD4+, CD8+ та FOXP3 лімфоцитів до та після операції, індекс проліферативної активності Ki-67 в матеріалі трепан-біопсії та у післяопераційному матеріалі.

Таблиця 2

Роль рівня пухлина інфільтруючих лімфоцитів у прогнозуванні безрецидивної виживаності хворих з ТНРГЗ у післяопераційному матеріалі (коефіцієнти однофакторної моделі пропорційних ризиків Кокса).

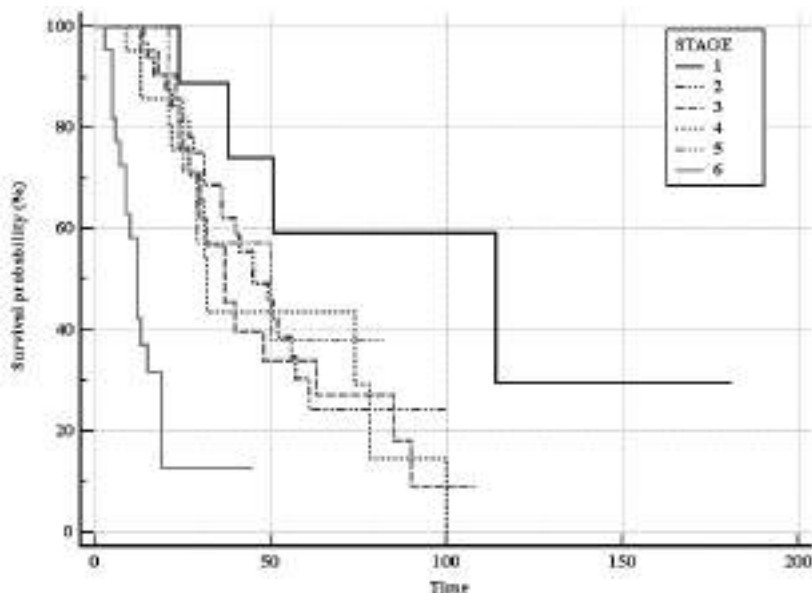
Субпопуляції ПІЛ	$b \pm m$	p	HR (95% CI)
CD4-S	-0,13±0,11	0,23	0,88 (0,71–1,08)
CD4-T	-0,14±0,13	0,26	0,86 (0,68–1,11)
CD8-S	-0,08±0,10	0,40	0,92 (0,77–1,11)
CD8-T	-0,13±0,10	0,19	0,88 (0,72–1,07)
FOXP3	0,04±0,12	0,73	1,04 (0,82–1,33)
Ki-67T (%)	0,012±0,005	0,007	1,01 (1,00–1,02)

Після проведення відбору ознак залишилося 2 значимих фактори: FOXP3 та перитуморальні CD4+ лімфоцити до операції. Проведений аналіз свідчить, що при стандартизації за іншими факторами, ризик рецидиву у хворих на тричі негативний РГЗ, пов'язаний, в основному, з двома факторами: рівнем перитуморальних CD4+ лімфоцитів та FOXP3+ регуляторних лімфоцитів у імунному інфільтраті на момент встановлення діагнозу. При цьому виявлено, що високий рівень перитуморальних CD4+ лімфоцитів підвищує ризик метастазування у хворих на тричі негативний РГЗ в середньому в 1,73 рази (HR 1,73; 95% CI = 1,27–2,37; $p < 0,001$). Натомість, високий рівень FOXP3+ лімфоцитів у імунному інфільтраті на момент встановлення діагнозу свідчить про зниження імовірності рецидиву у хворих на ТНРГЗ (HR 0,66; 95% CI = 0,50–0,88; $p = 0,005$).

Аналіз результатів лікування пацієнок з ТНРГЗ, не виявив впливу віку та стану менструальної функції на показники загальної виживаності. Також у цієї категорії пацієнок не було виявлено статистично значимої різниці впливу неоад'ювантної (НПХТ) та ад'ювантної хіміотерапії (АПХТ) на показники ЗВ, тоді, як виявлення захворювання у більш пізній стадії (згідно класифікації TNM 6-те видання) збільшує ризик рецидиву в середньому в 1,5 рази (HR 1,48; 95% CI = 1,25–1,74) ($p < 0,001$) на кожну стадію (рис. 2.).

Прогностична роль рівня пухлина інфільтруючих лімфоцитів у розвитку рецидивів у хворих з ТНРГЗ (коефіцієнти багатofакторної моделі пропорційних ризиків Кокса).

Субпопуляції ПЛ	$b \pm m$	p	HR (95 % CI)	Прогноз рецидиву
CD4-T	0,55±0,16	0,001	1,73(1,27–2,37)	↑
FOXP3	-0,41±0,15	0,005	0,66 (0,50–0,88)	↓



Клінічні стадії РГЗ: 1- I; 2- IIA, 3- IIB, 4- IIIA, 5- IIIB, 6 — IIIC, IV.

Рис. 2. Загальна виживаність хворих на ТНРГЗ, залежно від стадії захворювання на момент встановлення діагнозу.

У пацієнтів з ТНРГЗ при дослідженні пухлинної тканини у післяопераційному матеріалі було виявлено незалежне прогностичне значення стромальних та перитуморальних CD4+ та CD8+ пухлина інфільтруючих лімфоцитів. Так, підвищення рівня стромальних (HR = 0,70; 95 % CI = 0,54–0,92; p= 0,01) та перитуморальних (HR = 0,65; 95 % CI = 0,47–0,89; p= 0,008) CD4+ клітин асоціюється зі зменшенням ризику смерті від РГЗ. Аналогічний вплив на показник ЗВ виявлено для стромальних (HR = 0,72; 95 % CI = 0,57–0,91;

$p = 0,006$) та перитуморальних ($HR = 0,63$; $95\% CI = 0,49-0,82$; $p = 0,001$) CD8+ пухлина інфільтруючих лімфоцитів. Впливу рівня FOXP3+ лімфоцитів у післяопераційному матеріалі на показники ЗВ не встановлено. Виявлено збільшення ризику смерті від РГЗ при підвищенні показника проліферативної активності Ki-67 ($HR = 1,02$; $95\% CI = 1,01-1,03$; $p = 0,004$) на кожен відсоток.

Висновки. Встановлено, що виживаність хворих на ТНРГЗ, пов'язана з рівнями: (1) загальних ПІЛ, (2) перитуморальних CD4+ лімфоцитів, (3) FOXP3+ лімфоцитів у пухлинному інфільтраті на момент встановлення діагнозу. Високий рівень перитуморальних CD4+ лімфоцитів знижує безрецидивну виживаність хворих на ТНРГЗ ($p = 0,008$); високий рівень ПІЛ та FOXP3+ лімфоцитів у пухлинному інфільтраті свідчить про зниження імовірності рецидиву та ризику смерті ($p = 0,001-0,002$).

Отримані дані підтверджують імунологічну теорію прогресування ТНРГЗ та визначають доцільність подальших досліджень для розробки стратегії та методів системної терапії даної хвороби.

ЛІТЕРАТУРА

1. Andre F., Zielinski C. Optimal strategies for metastatic triple negative breast cancer with currently approved agents // *Ann. oncol.* — 2013. — Vol. 24, N4. — P. 46–51.
2. Carey L. Directed therapy subtypes of triple negative breast cancer // *The oncologist.* — 2011. — Vol. 25, N2. — P. 141–151.
3. Dent R., Trudeau M., Pritchard K. Triple negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence // *Clin. Cancer. Res.* — 2007. — Vol. 13, N 1. — P. 4429–4434.
4. Dieci M. V., Criscitiello C., Goubar A. [et al.] Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes on residual disease after primary chemotherapy for triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study // *Ann. Oncol.* — 2014. — Vol. 25 N3. — P. 611–618.
5. Hua Fang, Yves A. DeClerck. Targeting the Tumor Microenvironment From Understanding Pathways to Effective Clinical Trials // *Cancer Res.* — 2013. — Vol. 73, N16. — P. 4965–4977.
6. Hudis C., Gianni L. Triple negative breast cancer: an unmet medical need // *The Oncologist.* — 2011. — Vol. 28, N2. — P. 135–146.
7. Kennecke H., Yerushalmi R., Woods R. [et al.] Metastatic behavior of breast cancer subtypes // *J. Clin. Oncol.* — 2010. — Vol. 28, N20. — P. 3271–3277.
8. Loi S., Sirtaine N., Piette 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. — Vol. 31, N7. — P. 860–867.
9. Loi S., Michiels S., Salgado R. [et al.] Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial // *Ann. Oncol.* — 2014. — Vol. 25, N8. — P. 1544–1550.
10. Shah S., Roth A., Goya R. [et al.] The clonal and mutational evolution spectrum or primary triple negative breast cancers // *Nature.* — 2012. — Vol. 486. — P. 395–399.
11. Tsoutsou P. G., Bourhis J., Coukos G. Tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancer: a biomarker for use beyond prognosis? // *J. Clin. Oncol.* — 2015. — Vol. 33, N11. — P. 1297–1298.

Прогностическая роль опухоли инфильтрирующих лимфоцитов у пациенток с метастатическим тройным негативным раком молочной железы

С. А. Лялькин, Н. О. Веревкина, Л. А. Сивак, Д. В. Варивончик

Национальный институт рака, г. Киев,
Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев

Введение. Терапия метастатического тройного негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) на сегодняшний день остается одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии.

Цель исследования — изучение прогностической роли опухоли инфильтрирующих лимфоцитов (ОИЛ) и их субпопуляций (CD4+, CD8+ и FOXP3) у пациенток с ТНРМЖ.

Материалы и методы. Определялось прогностическое значение клинических, гистологических и иммуногистохимических характеристик опухоли, уровня опухоли инфильтрирующих лимфоцитов (ОИЛ) и их субпопуляций, их влияние на безрецидивную и общую выживаемость при лечении 114 пациенток с ТНРМЖ.

Результаты. Установлено, что высокий уровень перитуморальных CD4+ лимфоцитов у больных с ТНРМЖ повышает риск метастазирования в среднем в 1,73 раза ($HR = 1,73$; 95% CI = 1,27–2,37; $p < 0,001$); высокий уровень FOXP3+ лимфоцитов в иммунном инфильтрате на момент установки диагноза свидетельствует о снижении вероятности рецидива ($HR = 0,66$; 95% CI = 0,50–0,88; $p = 0,005$). Доказано, что высокий уровень перитуморальных CD4+ лимфоцитов повышает риск смерти от ТНРМЖ в среднем в 1,76 раза ($HR = 1,76$; 95% CI = 1,16–2,66; $p = 0,008$); высокий уровень ОИЛ и FOXP3+ лимфоцитов в иммунном инфильтрате свидетельствует о снижении риска смерти у больных с ТНРМЖ ($HR = 0,61$; 95% CI = 0,45–0,82; $p = 0,001$ и $HR = 0,54$; 95% CI = 0,37–0,80; $p = 0,002$).

Выводы. Выживаемость больных ТНРМЖ: снижается — при высоком уровне перитуморальных CD4+; повышается — при высоком уровне ОИЛ и FOXP3+ лимфоцитов в опухолевом инфильтрате на момент установления диагноза. Существует необходимость в дальнейших исследованиях для разработки стратегии системной терапии ТНРМЖ.

Ключевые слова: тройной негативный рак молочной железы, опухоль инфильтрирующие лимфоциты, клинический прогноз, безрецидивная выживаемость, общая выживаемость.

Prognostic role of tumor infiltrating lymphocytes in patients with metastatic triple negative breast cancer

S. A. Lial'kin, N. O. Verevkina, L. A. Syvak, D. V. Varyvonchuk

National Cancer Institute, Kyiv,
Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education,
Kyiv

Introduction. The treatment of patients with triple negative breast cancer (TNBC) remains one of the most difficult problems in clinical oncology.

The aim of the study was to evaluate the prognostic role of tumor infiltrating lymphocytes (TIL) and their subpopulations (CD4+, CD8+ and FOXP3) in patients with TNBC.

Materials and methods. The prognostic role of clinical, morphologic and immunohistochemical tumor features was evaluated in 114 TNBC patients.

Results. The high level of intratumoral CD4+ lymphocytes in patients with TNBC increases the risk of metastases (HR 1,73; 95% BI 1,27–2,37; $p < 0,001$); the high level of FOXP3 lymphocytes at the time of diagnosis was associated with the lower risk of relapse ((HR 0,66; 95% BI 0,50–0,88; $p = 0,005$). The high level of intratumoral CD4+ lymphocytes is associated with the high risk of death from TNBC (HR 1,76; 95% BI 1,16–2,66; $p = 0,008$). The high level of TIL and FOXP3+ was associated with lower risk of death (HR 0,61; 95% BI 0,45–0,82; $p = 0,001$ and HR 0,54; 95% BI 0,37–0,80; $p = 0,002$, respectively).

Conclusions. The high level of intratumoral CD4+ lymphocytes was associated with poor survival; the high level of TIL and FOXP3+ was associated with increased overall survival. Future studies are needed to develop the optimal therapy strategies for TNBC patients.

Key words: triple negative breast cancer, tumor infiltrating lymphocytes, clinical prognosis, disease free survival, overall survival.

Відомості про авторів:

Лялькін Сергій Анатолійович — кандидат медичних наук, старший науковий співробітник Національного інституту раку. Адреса: м. Київ, вул. Ломоносова 33/43.

Верьовкіна Наталія Олегівна — кандидат медичних наук, науковий співробітник Національного інституту раку. Адреса: м. Київ, вул. Ломоносова 33/43.

ОНКОЛОГІЯ

Сивак Любов Андріївна — доктор медичних наук, завідувача відділенням хіміотерапії солідних пухлин Національного інституту раку. Адреса: м. Київ, вул. Ломоносова 33/43, тел.: (044) 257-94-63.

Варивончик Денис Віталійович — доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач кафедри Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька 9, тел. (044) 205-49-446.