

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТКИ С ТРИЖДЫ НЕГАТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПОМОЩЬЮ АДОПТИВНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

Абакушина Е.В.^{1,2}, Журиков Р.В.², Румянцев С.А.^{1,3}

¹ ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

² ООО «Текон Медицинские Приборы», Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме. Рак молочной железы (РМЖ) является распространенным злокачественным новообразованием и второй причиной смертности от рака у женщин. Адоптивная иммунотерапия (АИТ) с использованием активированных лимфоцитов представляет собой перспективное направление лечения пациентов. Пациентка О., 63 года, в октябре 2021 года установлен диагноз «инфильтративный протоковый рак левой молочной железы T3NxM0, Grade 2, тройной негативный подтип, СНЕК-2 ассоциированный». По данным ПЭТ/КТ размер опухоли 43 × 21 мм. Предложено проведение АИТ цитокин-индуцированными киллерами (ЦИК). Для получения ЦИК моноклеарные клетки, выделенные из периферической крови, культивировали в присутствии цитокинов на протяжении 10-14 дней. АИТ проводилась внутривенно паравerteбрально 1 раз в неделю, без перерыва до настоящего времени. На фоне АИТ проводились ПЭТ/КТ, МРТ, УЗИ и иммунофенотипирование лимфоцитов крови. За время наблюдения с ноября 2021 года было проведено 7 курсов АИТ. Через 6 месяцев после начала АИТ по данным ПЭТ/КТ отмечалась положительная динамика: снижение активности образования ЛМЖ SUVmax 16,76 (ранее SUVmax 28,74) с сохранением размеров опухоли, ранее выявленных признаков остеобластических изменений в позвоночнике на уровне Th12 не выявлено. По результатам ПЭТ/КТ в ноябре 2022 года отмечалось некоторое увеличение размеров образования ЛМЖ до 49 × 35 мм (SUVmax 16,82), при этом был обнаружен очаг фиксации радиофармпрепарата в теле L2 позвонка и сигмовидной кишке. В декабре 2022 года проведена радикальная мастэктомия. Установлен терапевтический патоморфоз 2-й степени, размер опухоли 5,3 см, край резекции без клеток опухоли, в 2 из 14 лимфатических узлах обнаружены метастазы. С целью профилактики рецидива была продолжена АИТ, за год с января 2023 года суммарно было введено 790 млн ЦИК. По данным МРТ в марте 2023 года данных за рецидив не получено. В августе 2024 года очаг в подвздошной кости

Адрес для переписки:

Абакушина Елена Вячеславовна
ООО «Текон Медицинские Приборы»
123298, Россия, Москва, ул. 3-я Хорошевская, 16, корп. 2.
Тел.: 8 (495) 730-41-12 (доб. 827).
E-mail: abakushina@mail.ru

Address for correspondence:

Elena V. Abakushina
LLC "Tecon Medical Devices"
16 3rd Khoroshevskaya St, Bldg 2
Moscow
123298 Russian Federation
Phone: +7 (495) 730-41-12 (acc. 827).
E-mail: abakushina@mail.ru

Образец цитирования:

Е.В. Абакушина, Р.В. Журиков, С.А. Румянцев
«Результаты лечения пациентки с трижды
негативным раком молочной железы с помощью
адоптивной иммунотерапии» // Медицинская
иммунология, 2025. Т. 27, № 4. С. 873-880.
doi: 10.15789/1563-0625-TOI-3125

© Абакушина Е.В. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

E.V. Abakushina, R.V. Zhurikov, S.A. Rumiantsev
“Treatment outcome in a patient with triple-negative breast
cancer using adoptive immunotherapy”, *Medical Immunology
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2025, Vol. 27, no. 4,
pp. 873-880.
doi: 10.15789/1563-0625-TOI-3125

© Abakushina E.V. et al., 2025
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-TOI-3125

сохраняется. Пациентка направлена на лучевую терапию. Медиана общей выживаемости больных с ТНРМЖ составляет 10,2 месяца. Средняя продолжительность жизни больных с наличием метастазов составляет менее 1 года. В описанном клиническом случае с момента постановки диагноза прошло 34 месяца, что свидетельствует об эффективном сочетании АИТ с хирургическим методом лечения. Все это позволяет сделать вывод о высоком потенциале эффективности АИТ ЦИК у больных с ТНРМЖ. Применение АИТ ЦИК в сочетании с другими методами лечения увеличит эффективность терапии и общую выживаемость больных.

Ключевые слова: рак молочной железы, адаптивная иммунотерапия, цитокин-индуцированные клетки-киллеры, НК-клетки, клеточная терапия, комбинированная терапия

TREATMENT OUTCOME IN A PATIENT WITH TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER USING ADOPTIVE IMMUNOTHERAPY

Abakushina E.V.^{a, b}, Zhurikov R.V.^b, Rumiantsev S.A.^{b, c}

^a National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russian Federation

^b LLC "Tecon Medical Devices", Moscow, Russian Federation

^c N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract. Breast cancer (BC) is the most common malignant neoplasm in women. Adoptive immunotherapy (AIT) using activated lymphocytes is a promising approach to the treatment. Patient O., 63 years old, was diagnosed in October 2021 with infiltrating ductal carcinoma of left breast T3NxM0, Grade 2, triple negative subtype, CHEK-2 associated. According to PET/CT, the tumor size was 43 × 21 mm. AIT with cytokine-induced killers (CIK) was administered. In order to produce CIK, mononuclear cells were isolated from peripheral blood and cultured in presence of cytokines for 10-14 days. AIT was performed by intradermal injections paravertebrally once a week up to present date. In the course of AIT, PET/CT, MRI, ultrasound and immunophenotyping of blood lymphocytes were performed. 7 courses of AIT were administered since November 2021. Six months after starting AIT, positive dynamics was noted as proven by PET/CT data: a decreased activity of tumor in left mammary gland (LMG) with SUVmax of 16.76 (previously, SUVmax 28.74) while maintaining the size. Moreover, previously identified signs of osteoblastic changes in spine at Th12 level were not detected. According to PET/CT results in November 2022, a slight increase in size of LMG formation up to 49 × 35 mm (SUVmax, 16.82) was noted, while an area of the radiopharmaceutical accumulation was detected in the body of the L2 vertebra and sigmoid colon. Radical mastectomy was performed In early December 2022. The tumor size was 5.3 cm, the resection margin was free of tumor cells, metastases were found in 2 of 14 lymph nodes. In order to prevent relapse, AIT was continued: 790 million CIKs were administered during a year. According to MRI data in March 2023, there was no relapse. In August 2024, the lesion in the ileum still remains. The median overall survival of patients with TNBC is 10.2 months. The average life expectancy of patients with metastases is less than 1 year. In the presented clinical case, 34 months have passed since the diagnosis, thus indicating an effective combination of AIT with surgical treatment. We conclude that AIT CIKs has a high potential for treatment of patients with TNBC.

Keywords: breast cancer, adoptive immunotherapy, cytokine-induced killer cells, NK cells, cell therapy, combination therapy

Статья подготовлена на основании результатов, полученных в ходе реализации Соглашения о предоставлении гранта в форме субсидий из федерального бюджета на осуществление государственной поддержки создания и развития научных центров мирового уровня, выполняющих исследования и разработки по приоритетам на-

учно-технологического развития от 20 апреля 2022 года № 075-15-2022-310.

Введение

Тройной негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) составляет от 15% до 20% всех случаев РМЖ [14]. Он имеет более высокую частоту

рецидивов, метастатический потенциал и более низкую общую выживаемость по сравнению с другими видами РМЖ [9].

Если говорить о молекулярных особенностях, то опухолевые клетки при ТНРМЖ не экспрессируют рецепторы эстрогена, прогестерона или рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2 (ER⁺, PR⁺, HER2⁺) [12]. В связи с этим эндокринное лечение и таргетные препараты являются неэффективными, а наиболее распространенным методом лечения является химиотерапия [5]. ТНРМЖ — это подтип с лучшим ответом на стандартные схемы химиотерапии, такие как таксаны или антрациклины. Однако менее 30% пациентов с ТНРМЖ достигают полного ответа, а показатели рецидивов и смертности остаются выше, чем у пациентов с другими подтипами РМЖ [7].

При этом предоперационная химиотерапия помогает проводить адъювантное лечение, позволяя более точно оценить прогноз и сократить объем хирургического вмешательства. В связи с этим выбор тактики ведения пациентов с ТНРМЖ является сложной клинической задачей и диктует необходимость поиска новых подходов к терапии. В последние десятилетия в терапии рака большое внимание уделяется иммунотерапии. Лечение тройного негативного РМЖ является сложной задачей; молекулярно-таргетная терапия в большинстве случаев неэффективна, а стандартное лечение отсутствует. Новые знания в области клеточной иммунологии и иммунных взаимодействий опухоль-хозяин привели к интересным разработкам эффективных иммунотерапевтических подходов, основанных на терапии и модуляции микроокружения опухоли, включая блокаду иммунных контрольных точек, индукцию активации цитотоксических Т-лимфоцитов, адоптивный перенос клеток [6].

Зарубежные авторы отмечают, что около половины зарегистрированных клинических исследований сосредоточены на терапии, связанной с блокировкой иммунных контрольных точек [7]. Из них более 100 клинических исследований уже вступили в фазу II или фазу III, что означает, что иммунотерапия является важной тенденцией в лечении ТНРМЖ.

Адоптивная клеточная иммунотерапия (АИТ) предлагает новый вариант лечения ТНРМЖ. АИТ в основном включает терапию опухолеинфильтрирующими лимфоцитами, дендритными клетками, Т-лимфоцитами, цитокин-индуцированными киллерами (ЦИК), а также CAR-T и NK-лимфоцитами, и все эти методологии имеют схожие принципы. В настоящее время

CAR-клетки широко исследуются при солидных опухолях, но они все еще находятся на I фазе клинических испытаний при ТНРМЖ.

Хотя эти методы лечения еще не достигли такой же степени клинической эффективности, как адоптивная Т-клеточная терапия, ранние доклинические и клинические успехи терапии активированными NK-клетками привели к увеличению энтузиазма в развитии их потенциала — гипотеза, лежащая в основе этой новой области, уходит корнями в наблюдения в клинике трансплантологии примерно 20 лет назад [11]. Ведется большое количество клинических испытаний иммунотерапии NK-клетками для лечения солидных опухолей [1, 8]. Способность NK-клеток воздействовать на опухолевые клетки делает их привлекательными эффекторами для иммунотерапии рака. На сегодняшний день существует несколько направлений в использовании NK-клеток: аутологичные, аллогенные, геномодифицированные или CAR [2, 13]. При всех плюсах и минусах каждого из направлений делается ставка на перспективы использования аллогенных NK-клеток.

Целью данного исследования была оценка эффективности лечения пациентки с ТНРМЖ с помощью АИТ.

Материалы и методы

Пациентка О.Н., 63 года, в октябре 2021 года установлен диагноз «инфильтративный протоковый рак левой молочной железы T3NxM0, Grade 2, тройной негативный подтип, СНЕК-2 ассоциированный». В анамнезе базальноклеточный рак кожи параорбитальной области справа. Проведена ФДТ в 2023 году. Злокачественное новообразование (ЗНО) щитовидной железы, хирургическое лечение в 2009 году. Радиойодтерапия в 2010 году. Рак шейки матки. Экстирпация матки с предатками в 2004 году. II клиническая группа. От полихимиотерапии пациентка отказалась. Была предложена АИТ ЦИК, которая продолжается до настоящего времени.

Для получения ЦИК периферические мононуклеарные клетки культивировались в присутствии цитокинов (IL-2 и IL-15 по 250 МЕ/мл) на протяжении 10-14 дней [3]. АИТ проводилась внутривенно паравerteбрально 1 раз в неделю, без длительного перерыва в лечении. На фоне АИТ проводились ПЭТ/КТ, МРТ, УЗИ и иммунофенотипирование лимфоцитов крови. Фенотип лимфоцитов оценивали с помощью проточного цитометра Amnis ImageStream X Mk II (Luminex, США) на этапах лечения. Окрашивание прово-

дили при 25 °С в темноте в течение 15 минут. После этого клетки промывали двукратно в 1хPBS. Для стандартизации процессов сбора и анализа данных была подобрана оптимальная концентрация клеток в образце — 500 000 событий. С каждого образца собирали не менее 15 000 событий (изображений). Анализ изображений проводили с помощью программного обеспечения IDEAS v6.3 (Luminex, США). Для изучения фенотипа использовалась панель антител для проточной цитометрии, включающую такие маркеры, как 7AAD и анти CD45, CD3, CD56, CD16 (BioLegend, США).

Исследование проводилось согласно протоколу локального этического комитета ФГАО ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России № 218 от 16 мая 2022 года.

Результаты и обсуждение

Осенью 2021 года пациентка самостоятельно выявила у себя образование в левой молочной железе, по поводу чего обратилась к онкологу. По результатам маммографии от 13.10.2021 года в левой молочной железе на границе верхних квадрантов было выявлено образование, размерами 3,8 × 2,8 см и 2,6 × 2,8 см с включениями

микрокальцинатов. Аксилярные лимфоузлы определялись частично до 1 см. По данным УЗИ слева на границе верхних квадрантов выявлялось образование с неровными контурами с включением микрокальцинатов, размерами 4,6 × 2 см, гипervasкулярное, под ЦДК. Аксилярные лимфоузлы справа не были изменены, слева — с увеличенным корковым слоем 1,6 × 0,5 см. По результатам CORE биопсии от 14.10.2021 было обнаружено ЗНО молочной железы инфильтративный протоковый рак NOS, G2 (Nottingham Grading Score — 7), по ИГХ исследованию реакции с антителами к рецепторам эстрогенов, прогестерона и HER2neu не обнаружено (0 баллов), Ki67 положительна в 27% ядер опухолевых клеток. Выявлена мутация СНЕК-2. От проведения химиотерапии больная отказалась. В ноябре 2021 года была начата АИТ в режиме 1 раз в неделю. За год проведено 3 курса АИТ, суммарно введено 225 млн ЦИК. На фоне АИТ отмечалась местная гиперемия и гриппоподобный синдром, иных побочных эффектов не выявлялось.

По данным ПЭТ/КТ от 06.12.2021 выявлено образование ЛМЖ до 43 × 21 мм (SUVmax 28,74), в легких определялись единичные узелки до 7,5 мм, в печени — гиподенсивные образования до 2 мм, вероятно доброкачественной природы, в T12 — диффузная активность, вероятно, реактивного характера. Через 6 месяцев после начала АИТ по данным ПЭТ/КТ от 14.06.2022 отмечалась положительная динамика: снижение активности образования ЛМЖ SUVmax 16,76 (ранее SUVmax 28,74) с сохранением прежних размеров, ранее выявленных признаков остеобластических изменений в позвоночнике на уровне Th12 не выявлено. В октябре 2022 года перенесла COVID-19. Уровень антител превышал верхнюю границу в 2 раза. На МРТ образование сохранялось (рис. 1).

По результатам ПЭТ/КТ в ноябре 2022 года отмечалось некоторое увеличение размеров образования ЛМЖ до 49 × 35 мм (SUVmax 16,82), при этом был обнаружен очаг фиксации радиофармпрепарата в теле L2-позвонка и сигмовидной кишке. В начале декабря 2022 года проведено хирургическое лечение в объеме радикальной мастэктомии слева. Из протокола патологоанатомического исследования от 15.12.2022 подтвержден инвазивный протоковый РМЖ 3-й степени злокачественности по Nottingham Grading System (Grade 3), терапевтический патоморфоз 2-й степени по Е.Ф. Лушникову. Хотя пациентке не проводилась химиотерапия, а только АИТ цитокин-индуцированными клетками-киллерами, что, вероятно, тоже приводит к развитию те-

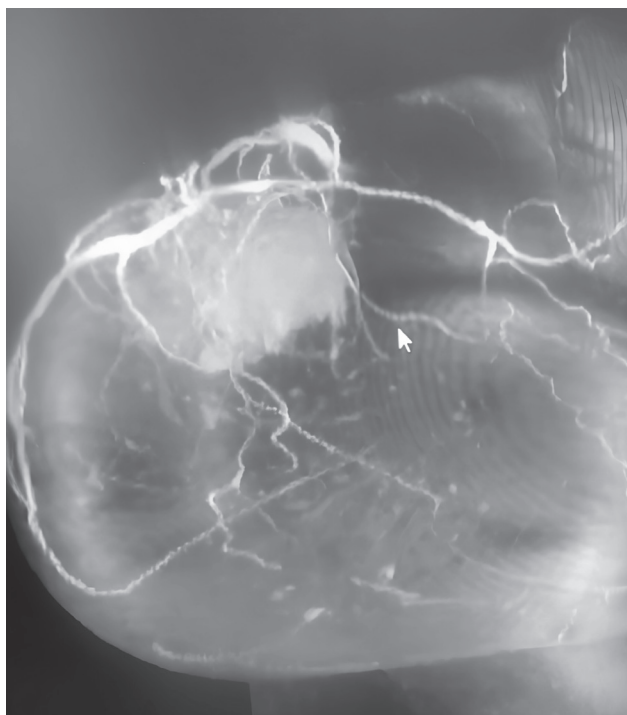


Рисунок 1. МРТ-картина молочной железы с сосудистым режимом от 27.06.2022

Figure 1. MR angiography of a mammary gland 27.06.2022

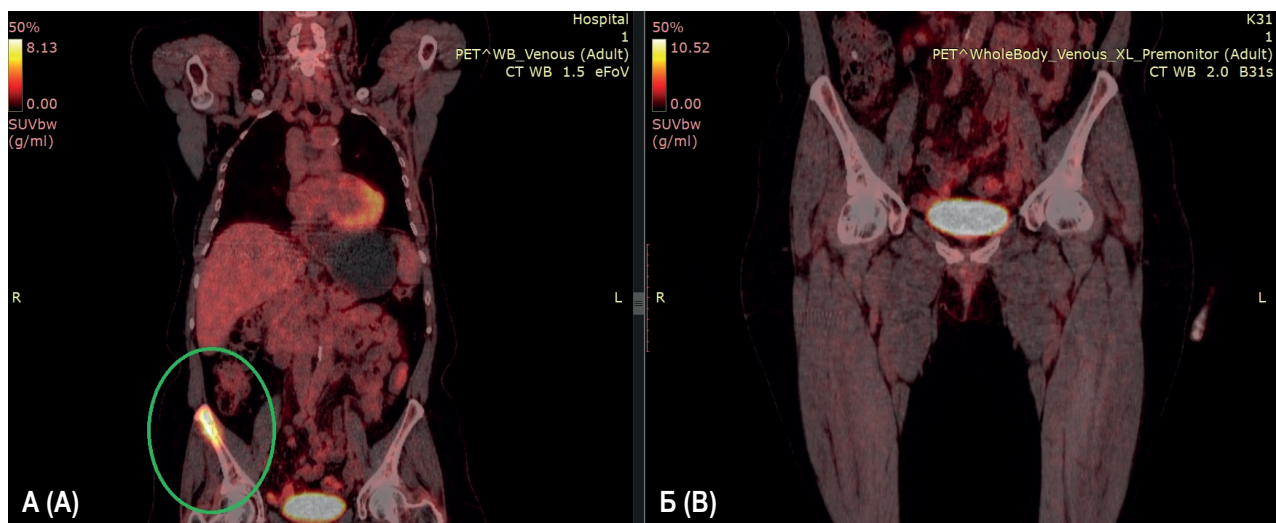


Рисунок 2. Изображения, полученные после проведения ПЭТ (А) / КТ (Б) от 21.11.2023

Примечание. Слева видно накопление РФП в проекции крыла правой подвздошной кости. На КТ данный участок не визуализируется.

Figure 2. PET (A) / CT (B) images 21.11.2023

Note. On the left side of the picture there is accumulation of a radiopharmaceutical agent in projection of a wing of ilium. CT scan doesn't visualize this area.

рапевтического патоморфоза. Класс остаточной опухоли: RCB III (выраженная остаточная опухоль). Максимальный размер опухоли 5,3 см. Инвазии эпидермиса нет, имеется периневральная и сосудистая инвазия. Край резекции ткани молочной железы без опухоли. Вне опухоли в ткани железы липоматоз, очаговый фиброз, скопления микрокальцинатов. В 2 из 14 лимфатических узлах обнаружены метастазы РМЖ.

Через 2 недели после хирургического вмешательства была возобновлена АИТ. Проводилось введение аутологичных ЦИК-клеток в режиме 1 раз в неделю на протяжении трех месяцев.

На УЗИ от 03.03.2023 данных за местный рецидив и метастазы не получено. С целью профилактики рецидива начат 4 курс АИТ. За период с января 2023 года по октябрь 2023 года суммарно было введено 303 млн ЦИК. Терапию пациентка переносила удовлетворительно, побочных эффектов не наблюдалось. По данным МРТ в марте 2023 года данных за рецидив не получено. При проведении ПЭТ выявлено накопление РФП в проекции крыла правой подвздошной кости (рис. 2).

До начала АИТ и на этапах лечения проводилось фенотипирование лимфоцитов периферической крови. Основной акцент был сделан на популяции НК-клеток и долю $CD56^{+}CD16^{+}$ лимфоцитов. Охарактеризованы две наиболее распространенные субпопуляции: $CD56^{bright}CD16^{-}$ — цитотоксические клетки.

и $CD56^{dim}CD16^{+}$ — цитотоксические клетки. Клетки с фенотипом $CD56^{bright}$ обнаруживаются в меньшем количестве в периферической крови (90% НК-клеток в кровообращении имеют $CD56^{dim}$) [10].

У пациентки до АИТ количество НК-клеток — 7,5%, $CD56^{+}CD16^{+}$ — 4,2%. В июне 2022 года НК-клеток было 8%, а $CD56^{+}CD16^{+}$ увеличились до 7,5%, в ноябре чуть снизились до 5,4%, а в декабре 2023 года восстановились до 7,7%, доля $CD56^{+}CD16^{+}$ от всех $CD56^{+}$ составила 90,8%. Таким образом, в процессе АИТ иммунологические показатели численности НК-клеток были стабильны (рис. 3).

На МРТ от 12.01.2024 картина метастатического поражения правой подвздошной кости с признаками кортикальной деструкции сохраняется. По данным остеосцинтиграфии от 17.01.2024 визуализируется очаг патологической гиперфиксации РФП в проекции крыла правой подвздошной кости (КДН = 350%). В других отделах скелета патологических очагов, характерных для специфического поражения, не определяется.

С целью поддерживающей терапии АИТ ЦИК была продолжена.

На МРТ от 13.06.2024 картина метастатического поражения правой подвздошной кости с признаками кортикальной деструкции сохраняется (увеличение размеров в сравнении с данными от 12.01.2024), появились метастатические

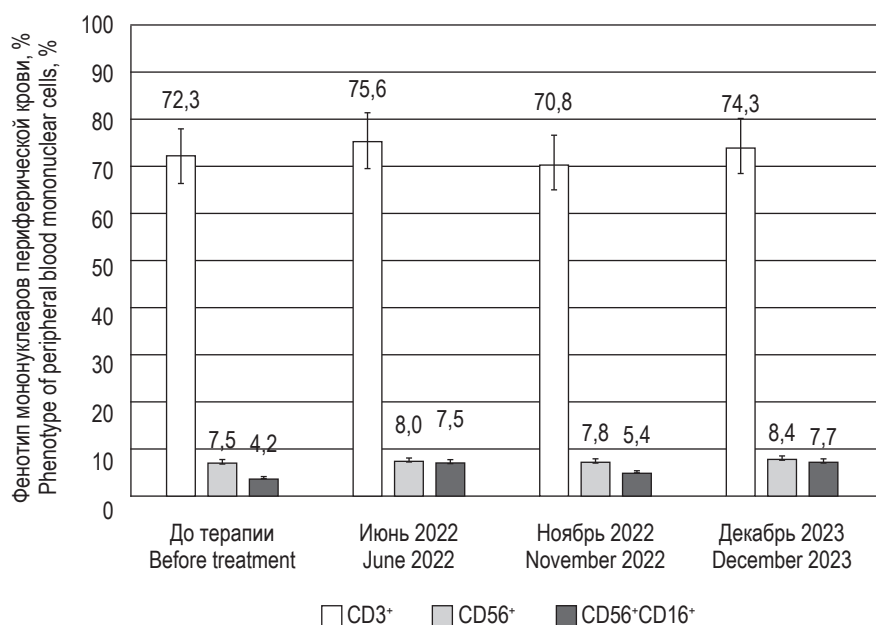


Рисунок 3. Фенотип периферических мононуклеаров во время проведения лечения

Figure 3. Phenotype of peripheral blood mononuclear cells

очаги в крыше вертлужной впадины и седалищной кости справа (ранее не выявлялись).

Больной была рекомендована лучевая терапия. С 04.09.2024 по 06.09.2024 пациентке проведен курс стереотаксической дистанционной лучевой терапии на область метастаза в правой подвздошной кости на ЛУЭ Varian TrueBeam STX с использованием фиксирующих устройств (подголовник F, подставка под ноги), контроля положения пациента с помощью СВСТ в РОД 8 Гр до СОД 24 Гр. Лечение перенесла удовлетворительно.

На октябрь 2024 года больная чувствует себя хорошо, особых жалоб не предъявляет. Ведется динамическое наблюдение.

Заключение

Медиана общей выживаемости больных с ТНРМЖ при современных методах лечения составляет 10,2 месяца [4]. Средняя продолжительность жизни больных с наличием метастазов составляет менее 1 года. В описанном клиническом случае на момент написания статьи с момента постановки диагноза прошло 34 месяца, что свидетельствует об эффективном сочетании АИТ с хирургическим методом лечения трижды негативного РМЖ. За период наблюдения удалось

сдерживать опухолевый рост в первичном очаге на протяжении года. Исследования этого подхода показали, что лечение с использованием аутологичных ЦИК-клеток в монорежиме позволяет длительно локализовать онкологический процесс, учитывая наличие в анамнезе других злокачественных новообразований делает данный случай уникальным. К сожалению, аутологичные лимфоциты не способны обеспечить мощную реакцию против достаточно агрессивной формы рака и отдаленных метастазов в кости, возможно, отчасти из-за ингибирующих эффектов клеток опухоли, взаимодействия между аутологичными ЦИК-клетками и собственными молекулами МНС класса I [15]. Проблема заключается в том, что не существует достоверных показателей, позволяющих предсказать эффект данного вида иммунотерапии. Ответ на иммунотерапию зависит от множества факторов иммунного микроокружения опухоли, а не только от количества мишеней и величины опухоли. Вероятно, в дальнейшей лечебной тактике надо использовать аллогенные ЦИК-клетки или НК-клетки для усиления противоопухолевой иммунной защиты организма.

Данный клинический случай подтверждает эффективность проведенной терапии даже в монорежиме, что позволило провести радикаль-

ную операцию и обеспечить длительный безрецидивный период на протяжении более двух лет. Это дает возможность и надежду пациентам с агрессивными формами рака получать дополнительное лечение в виде адоптивной иммунотерапии аутологичными или аллогенными ЦИК-клетками.

Благодарности

Выражаем благодарность ООО «Клиника № 1» за проведение хирургического лечения и динамические наблюдения за больной и ООО «Клиника вашего здоровья» за оказанную консультативную помощь.

Список литературы / References

1. Абакушина Е.В., Гельм Ю.В., Пасова И.А., Бажин А.В. Иммунотерапевтические подходы к лечению больных колоректальным раком // Биохимия, 2019. Т. 84, № 7. С. 923-933. [Abakushina E.V., Gel'm Yu.V., Pasova I.A., Bazhin A.V. Immunotherapeutic Approaches for the Treatment of Colorectal Cancer. *Biokhimiya = Biochemistry (Moscow)*, 2019, Vol. 84, no. 7, pp. 720-728. (In Russ.)]
2. Абакушина Е.В., Пасова И.А., Маризина Ю.В., Кудрявцев Д.В., Кудрявцева Г.Т., Фомина Е.С. Клиническая эффективность сопроводительной иммунотерапии активированными лимфоцитами больной меланомой (случай из практики) // Сибирский онкологический журнал, 2016. Т. 15, № 5. С. 89-94. [Abakushina E.V., Pasova I.A., Marizina Yu.V., Kudryavtsev D.V., Kudryavtseva G.T., Fomina E.S. Efficiency of adoptive immunotherapy for melanoma: a case report. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology*. 2016, Vol. 15, no. 5, pp. 89-94. (In Russ.)]
3. Гельм Ю.В., Кузьмина Е.Г., Абакушина Е.В. Функциональная активность лимфоцитов здоровых доноров и онкологических больных при культивировании в присутствии ИЛ-2 и ИЛ-15 // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2019. Т. 167, № 4. С. 471-477. [Gel'm Yu.V., Kuz'mina E.G., Abakushina E.V. Functional activity of lymphocytes of healthy donors and cancer patients after culturing with IL-2 and IL-15. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2019, Vol. 167, no. 4, pp. 486-491. (In Russ.)]
4. Bonotto M., Gerratana L., Poletto E., Driol P., Giangreco M., Russo S., Minisini A.M., Andreetta C., Mansutti M., Pisa F.E., Fasola G., Puglisi F. Measures of outcome in metastatic breast cancer: insights from a real-world scenario. *Oncologist*, 2014, Vol. 19, no. 6, pp. 608-615.
5. Dass S.A., Tan K.L., Selva Rajan R., Mokhtar N.F., Mohd Adzmi E.R., Wan Abdul Rahman W.F., Tengku Din TADA, Balakrishnan V. Triple negative breast cancer: a review of present and future diagnostic modalities. *Medicina (Kaunas)*, 2021, Vol. 57, no. 1, 62. doi: 10.3390/medicina57010062.
6. Jia H., Truica C.I., Wang B., Wang Y., Ren X., Harvey H.A., Song J., Yang J.M. Immunotherapy for triple-negative breast cancer: Existing challenges and exciting prospects. *Drug Resist. Updat.*, 2017, Vol. 32, pp. 1-15.
7. Li Y., Zhang H., Merkhер Y., Chen L., Liu N., Leonov S., Chen Y. Recent advances in therapeutic strategies for triple-negative breast cancer. *J. Hematol. Oncol.*, 2022, Vol. 15, no. 1, 121. doi: 10.1186/s13045-022-01341-0.
8. Liu S., Galat V., Galat Y., Lee Y.K.A., Wainwright D., Wu J. NK cell-based cancer immunotherapy: from basic biology to clinical development. *J. Hematol. Oncol.*, 2021, Vol. 14, no. 1, 7. doi: 10.1186/s13045-020-01014-w.
9. Lu B., Natarajan E., Balaji Raghavendran H.R., Markandan U.D. Molecular classification, treatment, and genetic biomarkers in triple-negative breast cancer: a review. *Technol. Cancer Res. Treat.*, 2023, Vol. 22, 15330338221145246. doi: 10.1177/15330338221145246.
10. Melsen J.E., Lugthart G., Lankester A.C., Schilham M.W. Human circulating and tissue-resident CD56(bright) Natural Killer cell populations. *Front. Immunol.*, 2016, Vol. 30, no. 7, 262. doi: 10.3389/fimmu.2016.00262.
11. Myers J.A., Miller J.S. Exploring the NK cell platform for cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 2021, Vol. 18, no. 2, pp. 85-100.
12. Sakach E., O'Regan R., Meisel J., Li X. Molecular classification of triple negative breast cancer and the emergence of targeted therapies. *Clin. Breast Cancer*, 2021, Vol. 2, no. 6, pp. 509-520.
13. Sanchez C.E., Dowlati E.P., Geiger A.E., Chaudhry K., Tovar M.A., Bollard C.M., Cruz C.R.Y. NK cell adoptive immunotherapy of cancer: evaluating recognition strategies and overcoming limitations. *Transplant. Cell. Ther.*, 2021, Vol. 2, no. 1, pp. 21-35.

14. Shen M., Pan H., Chen Y., Xu Y.H., Yang W., Wu Z. A review of current progress in triple-negative breast cancer therapy. *Open Med. (Wars.)*, 2020, Vol. 15, no. 1, pp. 1143-1149.
15. Veluchamy J.P., Kok N., van der Vliet H.J., Verheul H.M.W., de Gruijl T.D., Spanholtz J. The rise of allogeneic natural killer cells as a platform for cancer immunotherapy: recent innovations and future developments. *Front. Immunol.*, 2017, Vol. 8, 631. doi: 10.3389/fimmu.2017.00631.

Авторы:

Абакушина Е.В. — д.м.н., руководитель отдела по разработке и исследованиям в области иммунологии, заместитель генерального директора ООО «Текон Медицинские Приборы»; заведующая лабораторией иммунологии и аутоиммунных заболеваний отдела молекулярной онкологии и иммунологии ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Журиков Р.В. — научный сотрудник отдела по разработке и исследованиям в области иммунологии ООО «Текон Медицинские Приборы», Москва, Россия

Румянцев С.А. — д.м.н., профессор, заведующий отделом молекулярной онкологии и иммунологии ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения РФ; заведующий кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии института материнства и детства ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Authors:

Abakushina E.V., PhD, MD (Medicine), Head, Department for Development and Research in Immunology, Deputy General Director, LLC “Tecon Medical Devices”; Head, Laboratory of Immunology and Autoimmune Diseases, Department of Molecular Oncology and Immunology, National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russian Federation

Zhurikov R.V., Researcher, Department for Development and Research in Immunology, LLC “Tecon Medical Devices”, Moscow, Russian Federation

Rumiantsev S.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Molecular Oncology and Immunology, National Medical Research Center of Endocrinology; Head, Department of Oncology, Hematology and Radiotherapy, Institute of Motherhood and Childhood, N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Поступила 01.11.2024
Отправлена на доработку 06.11.2024
Принята к печати 22.03.2025

Received 01.11.2024
Revision received 06.11.2024
Accepted 22.03.2025