

ПЕРСПЕКТИВЫ ИММУНОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Иммунотерапия уже стала важным компонентом стандартного лечения больных распространенным раком. Большинство методов лечения включают в себя моноклональные антитела (mAbs), блокирующие иммунные контрольные точки (checkpoint), в частности рецептор запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) и его лиганд 1 (PD-L1), или направленные на Т-лимфоцит-ассоциированный белок 4 (CTLA-4). Будущее иммуноонкологии будет состоять в том, чтобы определить, могут ли данные агенты быть более эффективными при назначении их в послеоперационном адъювантном или в неoadъювантном режиме до хирургического лечения. Вакциноterapia показала многообещающие результаты, и особенно данная терапия привлекательна ввиду отсутствия выраженной токсичности.

Ключевые слова: рак молочной железы, иммуноонкология, иммунотерапия.

V.F. SEMIGLAZOV, A.I. TSELUIKO, R.V. DONSKIKH, P.V. KRIVOROTKO, G.A. DASHYAN, V.V. SEMIGLAZOV, A.V. KOMYAKHOV
 Petrov National Medical Cancer Research Centre, the Ministry of Russia, St.Petersburg, Russia
FUTURE PROSPECTS FOR BREAST CANCER IMMUNOTHERAPY

Immunotherapy has already become an important component of the standard treatment of patients with advanced cancer. Most treatment methods include monoclonal antibodies (mAbs) that block immune checkpoints, in particular, the programmed cell death 1 (PD-1) receptor and its ligand 1 (PD-L1) or are directed against T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4). The future prospects for immuno-oncology will be to determine whether these agents can be more effective if administered in a postoperative adjuvant or in a neoadjuvant regimen prior to surgical treatment. Vaccine therapy has shown promising results, and this therapy is especially attractive due to absence of pronounced toxicity.

Keywords: breast cancer, immuno-oncology, immunotherapy.

ВВЕДЕНИЕ

В отличие от других солидных опухолей (включая рак толстой и прямой кишки, рак яичников, меланому) рак молочной железы (РМЖ) долгое время не относили в группу опухолей с высокой иммуногенностью. Только после открытия патогенетического многообразия РМЖ стало ясно, что по крайней мере два биологических подтипа с высокой пролиферативной активностью – трижды негативный и HER2-позитивный обладают определенными чертами иммуногенности.

Контроль работы иммунной системы осуществляется за счет баланса клеточных сигналов, которые инициируют иммунный ответ и подавляют воспаление, индуцированное иммунной реакцией. Способность подавлять иммунную реакцию является жизненно важной для защиты здоровых тканей от нежелательного повреждающего воздействия в ходе реализации иммунного ответа, направленного на уничтожение патогена [10]. Элементы системы врожденного иммунитета: нейтрофилы, моноциты, макрофаги и антиген-презентирующие клетки (АПК) и элементы системы приобретенного иммунитета (Т- и В-лимфоциты) – привлекаются для ответа при появлении патогена или другой угрозы. Сочетанная работа элементов врожденного иммунитета необходима для идентификации иммуногенных протеинов (т. е. антигенов) Т- и В-клетками [12, 13]. Далее клетки системы врожденного иммунитета вырабатывают цитокины, оптимизирующие функции лимфоцитов. Благодаря этому лимфоциты обретают способность

идентифицировать чужеродные клетки с целью их дальнейшего уничтожения. Формирование приобретенного иммунитета в условиях определенного цитокинового профиля позволяет сформировать клетки памяти: долгоживущие лимфоциты, остающиеся в лимфатических узлах, готовы ответить на специфическую угрозу в случае ее повторного появления.

Возможность уничтожения опухоли связывается с активацией 1-го типа иммунного ответа. При 1-м типе иммунного ответа CD 4 Т-хелперы, Th-1 лимфоциты секретируют цитокины, такие как интерферон-гамма (IFN-gamma) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО; TNF-alpha), которые активируют и усиливают литическую функцию CD8 Т-лимфоцитов. Цитокины, вырабатываемые Т-клетками 1-го типа, приводят к улучшению экспрессии молекул на антигенпредставляющих клетках (АПК), что позволяет им более эффективно поставлять иммуногенные протеины. CD8 Т-клетки являются цитотоксическими и после присоединения к клетке-мишени и взаимодействия с антигенными пептидами, содержащими главный комплекс гистосовместимости (МНС – ГКГС), запускают процессы старения клетки-мишени (вплоть до апоптоза) или напрямую осуществляют лизис клетки при помощи последовательных ферментных реакций [14].

Рак молочной железы в принципе обладает способностью стимулировать иммунный ответ. Было однозначно установлено, что некоторые опухоли подвергаются существенной лимфоцитарной инфильтрации, и чем больше Т-клеток при этом обнаруживается, тем лучше прогноз [2].

Так как иммунный ответ может оказывать парадоксальное воздействие при раке, Ali и соавт. (2016) оценили две функционально различные подгруппы Т-клеток: цитотоксические и регуляторные Т-клетки. Цитотоксические Т-клетки, распознаваемые с помощью экспрессии CD8, формируют основной компонент адаптивной иммунной системы. Клетки, которые представляют чужеродные антигены в сочетании с главным комплексом гистосовместимости I класса, распознаются цитотоксическими Т-лимфоцитами с помощью специфического взаимодействия между представленным антигеном и Т-клеточным рецептором. Это взаимодействие заставляет активированную Т-клетку высвобождать такие белки, как перфорины и гранзимы, способные убить клетку с помощью мембранолиза Berke (1994).

Такие же механизмы могут воздействовать на опухолевые клетки, которые в отличие от обычных клеток могут представлять атипичные антигены [6, 7]. Регуляторные Т-клетки, экспрессирующие FOXP3, действуют таким образом, чтобы уменьшить иммунный ответ на аутоантигены [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Некоторые аспекты иммунобиологии рака молочной железы (РМЖ), в частности роль лимфоплазмочитарной инфильтрации опухоли, начали изучаться в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова еще в 70-е годы. Результаты этого исследования опубликованы в 1970 и в 1974 гг. [8].

Выраженность лимфоплазмочитарной инфильтрации опухоли была изучена с помощью патоморфологического исследования у 372 пациентов с первичным РМЖ.

Один плюс (+) – наличие немногочисленных скопленных лимфоцитов, гистиоцитов, плазматических или тучных клеток в опухолевом очаге или вокруг него или полное отсутствие указанных клеточных элементов.

Два плюса (++) – умеренно выраженная реакция, когда в поле зрения определяется заметное количество лимфоцитов, плазмочитов или других элементов мезенхимы, располагающихся как в опухоли, так и среди тяжелой опухолевых клеток, инвазирующих окружающие ткани.

Таблица 1. Степень лимфоцитарной инфильтрации опухоли в зависимости от размера первичной опухоли

Размер первичной опухоли	Степень лимфоплазмочитарной инфильтрации опухоли		
	Число = (%) ЛПРМЖ* +++	n = ++	n = +
До 2 см (n = 127)	27 (21–2%)	8 (6,2%)	92 (72,4%)
От 2 до 5 см (n = 200)	44 (22%)	24 (12,0%)	132 (66%)
5 см и больше (45)	9 (20%)	3 (6,6%)	33 (73,3%)

Примечание. P > 0,5 во всех случаях. Адапт. по В.Ф. Семиглазов, 1974.
* ЛПРМЖ – лимфоцит-преобладающий РМЖ.

Три плюса (+++) – наиболее выраженная мезенхимальная реакция, когда имеет место сплошная лимфоплазмочитарная инфильтрация вокруг опухоли и в строме самой опухоли, т. е. РМЖ с лимфоцитарным преобладанием (ЛПРМЖ).

Изучение выраженности лимфоцитарной инфильтрации при различных размерах первичного опухолевого очага (табл. 1) показывает отсутствие четко выраженной корреляции.

Как видно из таблицы 1, выраженная (3+) лимфоцитарная инфильтрация опухоли наблюдается у 20–29% пациентов и не зависит от размера первичной опухоли.

Как видно из таблицы 2, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах у больных с лимфоцитарным валом вокруг опухоли ухудшает отдаленные результаты лечения. Тем не менее выживаемость в этой группе больных была значительно выше, чем в изученной группе больных в целом. Так, десять лет после операции живы 83,3% больных с метастазами в регионарных лимфатических узлах при наличии лимфоцитарного вала вокруг опухоли и лишь 50,5% при отсутствии такой мезенхимальной реакции.

Таблица 2. Пяти- и десятилетняя выживаемость при наличии лимфоцитарного вала вокруг опухоли в группах больных с регионарными и без регионарных метастазов

	Лимфоплазмочитарный вал вокруг опухоли	Число больных	5 лет живы		10 лет живы	
			Число больных	% ± м.	Число больных	% ± м.
Без регионарных метастазов	Лимфоплазмочитарный вал вокруг опухоли ЛП РМЖ	15	15	100 ± 0	15	100 ± 0
	Без лимфоплазмочитарного вала 0 – 1+	90	76	84,4 ± 3,8	60	66,6 ± 4,9
С регионарными метастазами	Лимфоплазмочитарный вал вокруг опухоли ЛП РМЖ	12	11	91,6 ± 7,8	10	83,3 ± 10,8
	Без лимфоплазмочитарного вала 0 – 1+	91	61	67,0 ± 4,9	46	50,5 ± 5,2
Всего		208	163	78,3	131	62,9

Примечание. Адапт. по В.Ф. Семиглазов, 1974.

ОБСУЖДЕНИЕ

За последнее десятилетие исследования патологии опухоли продемонстрировали роль адаптивного иммунного ответа в модулировании опухолевого роста. Большое число лимфоцитов I типа, инфильтрирующих опухоль (TILs), соотносится с благоприятным прогнозом при опухолевых заболеваниях, включая рак толстой кишки, яичника, легких и молочной железы [1, 2, 20–22]. Абсолютное число опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) имеет важное значение в обеспечении потенциальной иммунной защиты организма от опухоли [23]. Величина адаптивного иммунного ответа оказалась важной для прогноза рака молочной железы.

Интенсивность лимфоцитарной инфильтрации – не единственный фактор регулирования прогрессирования заболевания; фенотип лимфоцитов также может определять его клинический исход. I тип иммунитета поддерживает распространение CD8 + Т-клеток, необходимых для разрушения опухоли. Клетки CD4 + Т-хелперы-1 (Th1) секретируют цитокины – фактор некроза опухолей и IFN- γ , активирующий врожденные иммунные клетки, представляющие антигены для Т-клеток и способствующие активации и пролиферации CD8 + Т-клеток, которые непосредственно лизируют опухолевые клетки [6]. Клетки II типа CD4 + Т-хелперы 2 (Th2) секретируют интерлейкин 5 (IL-5) и IL-6, поддерживающие пролиферацию В-лимфоцитов и развитие ответа первичных антител. Хотя В-клетки включены в оценку TILs, их роль в уничтожении опухоли четко не определена. Есть данные о том, что они способствуют возникновению в опухолевой среде иммунитета типа II, который лишь усиливает прогрессию рака молочной железы (Tan, 2007). Клетки CD4 + Т-хелперы – подмножество Т-регуляторных клеток (Treg) – ограничивают развитие аутоиммунитета и подавляют функции Т-клеток I типа (киллеров). Клетки CD4 + Treg часто встречаются при раке и определяются экспрессией белка FOXP3 (forkhead box P3 protein).

При различных биологических подтипах РМЖ степень инфильтрации опухоли иммунокомпетентными клетками различается. Среди пациентов с трижды негативным РМЖ (ТНРМЖ) чаще, чем при других подтипах, наблюдается выраженная инфильтрация Т-клетками. При гормон-рецептор-позитивном РМЖ крайне редко наблюдается нарастание числа опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TIL). При HER2-позитивном РМЖ также отмечен определенный процент пациентов со значимым числом TIL в опухолях. При HER2-позитивном РМЖ число TIL может в дальнейшем увеличиваться при применении трастузумаба [25]. Однако прогностическая значимость выраженного нарастания числа TIL (TILs) наиболее выражена при ТНРМЖ. Патогенетический путь через экспрессию PD-1/PDL1- является главным регулятором иммунного ответа на растущую опухоль. В результате исследований по оценке наличия PD-1 на TIL и PD-L1 на опухолевых клетках РМЖ было обнаружено, что иммунные чек-пойнт-протеины повышено экспрессируются при многих видах РМЖ, но особенно часто при трижды негативном

раке. Частота определения экспрессии варьируема и может зависеть от методов, используемых для определения иммунных чек-пойнт-протеинов, а также от качества реагентов, используемых для выделения белков из тканей. В одном из исследований при изучении 116 образцов РМЖ было установлено, что PD-1 экспрессируется на поверхности 50% TIL (опухоль-инфильтрирующие лимфоциты), а PD-L1 присутствует на 45% клеток РМЖ, сочетанная экспрессия обоих протеинов определялась в 29% случаев [16].

Поскольку ТНРМЖ представляется биологическим подтипом, наиболее часто ассоциированным с присутствием TIL (TIL), были проведены клинические исследования с целью оценить целесообразность применения иммунных чек-пойнт-ингибиторов («контрольно-пропускных») в качестве потенциально эффективного лечебного подхода. Иммунные чек-пойнт-протеины экспрессируются на нормальных клетках, клетках системы врожденного иммунитета и лимфоцитах. Когда Т-клетка осуществляет взаимодействие через белковый рецептор иммунного чек-пойнта (например, PD-1) с соответствующим рецептором на антиген-презентирующих клетках (АПК) или опухолевой клетке (например, PD-L1), то такая Т-клетка подвергается инактивации. Экспрессия иммунных чек-пойнт-белков повышается при воспалении, и, как указывалось выше, они являются частью системы защиты от иммуноопосредованного повреждения здоровых тканей.

В 2014 г. были представлены первичные данные, полученные в результате исследования 1-й фазы анти-PD-L1 моноклонального антитела MPDL3280A в лечении метастатического ТНРМЖ [16]. На сегодняшний день Emens и соавт. провели лечение пациентов с PD-L1-позитивным ТНРМЖ с использованием препарата Atezolizumab. Atezolizumab (atezo; MPDL3280A) представляет собой гуманизированное анти-PD-L1 антитело, ингибирующее присоединение PD-L1 к PD-1 и B7.1, но оставляющее сцепление PD – L2/Pd-1 интактным. Трижды негативный РМЖ характеризуется высокими уровнями инфильтрирующих опухоль иммунных клеток (К), увеличенной экспрессией PD-L1 и высокой частотой мутаций, что может генерировать иммуногенные неоантигены, делая их привлекательными кандидатами для PD-L1-таргетной терапии с помощью атезолизумаба. Монотерапия с использованием atezo показала устойчивые ответы при метастатическом ТНРМЖ [15]. Кроме того, atezo в комбинации с наб-паклитакселом показал многообещающую толерантность и активность при метастатическом ТНРМЖ (табл. 3) [17]. Сам по себе наб-паклитаксел характеризуется высокой противоопухолевой активностью, что может обеспечить благоприятные изменения иммунного микроокружения (microenvironment) опухоли.

В таблице 3 представлена высокая эффективность комбинации чек-пойнт-ингибитора атезолизумаба и наб-паклитаксела при ТНРМЖ.

Хотя антитела, нацеленные на иммунные «контрольные точки» (CTLA-4 и PD-1/PD-L1), представляют наибольший успех в области иммунотерапии рака, предпринима-

ются значительные усилия для разработки дополнительных иммунотерапевтических препаратов, которые могут использоваться отдельно или в сочетании с этими блокаторами контрольных точек.

Существует динамическое взаимодействие между раковыми клетками и иммунной системой. Иммунная система способна как подавлять рост опухоли, так и/или способствовать ее прогрессированию. Что касается подавления роста опухоли, то врожденная и адаптивная иммунные системы могут специфически распознавать раковые клетки как чужеродные и продуцировать иммунные ответы. Такие благоприятные иммунные ответы могут быть индуцированы и/или усилены с помощью терапии блокады контрольных точек, адоптивных клеточных терапий или с помощью противораковых вакцин [11].

Уже идентифицированы протеины типа «стволовые клетки/EMT», которые являются иммуногенными в отношении РМЖ. На этой основе создана мультиантигенная вакцина STEMVAC, включающая Th1-эпитопы, происходящие из этих протеинов. В доклинических исследованиях на мышах вакцина STEMVAC оказалась безопасной и ингибирующей опухолевый рост. Начато исследование I фазы безопасности вакцины у человека (пациенты с HER2-негативным РМЖ III–IV стадии). Иммуногенность оценивается по генерации антиген-специфического Th1 иммунитета (antigen specific Th1 immunity) с помощью ELISPOT.

Таким образом, идентифицирована определенная популяция пациентов, у которых вакцинация может быть эффективней. HER2+ (3+) пациенты характеризовались наибольшей клинической пользой от GP2-вакцинации после стандартного адьювантного лечения трастузумабом ($p = 0,052$).

В целом неоантигенные вакцины показали обнадеживающие результаты с точки зрения индуцирования специфических ответов Т-клеток. Дендритные клетки и ДНК-неоантигенные вакцины подвергаются строгому тестированию в клинических испытаниях фазы I.

Учитывая, что рак может ускользать от иммунного контроля с помощью различных механизмов, в том числе тех, которые еще не полностью раскрыты, важно изучить эффективность неоантигенных вакцин в сочетании с другими видами иммунотерапии, включая терапию ингибиторами контрольных точек, и новыми методами лечения, нацеленными на иммуносупрессорное микроокружение опухоли.

При РМЖ могут секретироваться вещества, влияющие на антиген-презентирующие клетки (АПК) и нарушающие процесс обучения Т-клеток, что приводит к их превращению в клетки II, а не I типа [18]. Большинство антигенов, выделяющихся при РМЖ, – собственные протеины. Это как раз та группа антигенов, которая с наибольшей частотой стимулирует Т-клетки на развитие регуляторного иммунного ответа II типа [19], обеспечивающего беспрепятственный рост опухоли, более того, в 30–50% случаев при РМЖ отмечается повышенная экспрессия рецептора лиганда программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) на поверхности клеточных мем-

Таблица 3. Активность комбинации наб-паклитаксела и атезолизумаба при трижды негативном РМЖ (ТНРМЖ)

Клинический ответ	1 линия (n = 9)	2 линия (n = 8)	3 линия + (n = 7)	Все пациенты (n = 24)
ORR (95% CI) ^a	88,9%	75,0%	42,9%	70,8%
Полный ответ (CR)	11,1%	0	0	4,2%
Частичный ответ (PR)	77,8%	75,0%	42,9%	66,7%
Стабилизация (SD)	11,1%	25,0%	28,6%	20,8%
Прогрессирование (PD)	0	0	28,6%	8,3%

Примечание. Адапт. по Adams S., 2016.

бран. Как уже указывалось, при связи PD-L1 с белком программируемой клеточной гибели 1 (PD-1) на поверхности Т-клетки происходит инактивация лимфоцита. Это лишь малая часть механизмов, за счет которых происходит предотвращение быстрого иммунного ответа I типа при РМЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ


Популяционные исследования инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL) позволили установить, что заболевание является иммуногенным, а при ТНРМЖ и HER2+РМЖ наблюдается наибольший эффект эндогенного иммунного ответа. Первые исследования иммуномодулирующей терапии четко указывают на то, что эти опухоли являются чувствительными к новому классу чек-пойнт-ингибиторов, ранее продемонстрировавших эффективность в лечении опухолей с известной иммуногенностью, таких как меланома. Научно обоснованные комбинации препаратов для дальнейшей стимуляции иммунитета должны пройти тестирование в лечении всех биологических подтипов РМЖ. Выделение компонентов иммунной среды опухоли, позволяющее получить более точный прогноз по заболеванию, также способствует рассмотрению методов модификации этой иммунной среды с целью улучшения прогноза лечения опухолей, не содержащих TIL.

На примере ТНРМЖ комбинирование традиционных химиотерапевтических агентов и ингибиторов иммунного чек-пойнта может привести к повышению частоты ответа на лечение. Для пациентов с низкой Т-клеточной инфильтрацией использование вакцины до или параллельно с ингибиторами чек-пойнта может принести дополнительный эффект. Рост понимания структуры и функции иммунной микросреды опухоли, а также определение, почему некоторые виды РМЖ являются более, а некоторые менее иммуногенными, позволит ускорить клиническое применение иммуномодулирующих препаратов на благо всех пациентов с РМЖ. Данные, полученные при изучении трижды негативного и HER2-позитивного РМЖ, – отличное начало на пути улучшения результатов лечения для всех биологических подтипов РМЖ.

Основные выводы

1. Пациенты с наиболее агрессивными подтипами РМЖ имеют наибольшую пользу от антител, направленных против PD-1 или PD-L1.
2. Ранний операбельный рак молочной железы является более иммуногенным по сравнению с метастатическим РМЖ.
3. В комбинациях с химиотерапией HER2-направленные антитела (например, трастузумаб) и другие таргетные препараты имеют потенциал повысить

вероятность сильного иммунного ответа иммунной памяти.

4. Неоадьювантные методы лечения превосходят адьювантное применение иммунотерапии в экспериментальных моделях и, возможно, окажутся наиболее оптимальным подходом для достижения вакциноподобного эффекта и стойкой эрадикации (искоренения) опухоли. 

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Denkert C, Loibl S, Noske A, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol*, 2010, 28: 105-113.
2. Denkert C, von Minckwitz G, Brase JC, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 983-991.
3. Ali HR, Chlon L, Pharoah PD, Markowitz F, Caldas C. Patterns of immune infiltration in breast cancer and their clinical implications: a gene-expression-based retrospective study. *PLoS Med*, 2016, 13: e1002194.
4. Berke G. The binding and cellular aspects. *Ann Rev Immunol*, 1994, 12: 735-773.
5. Zitvogel L, Kepp O, Kroemer G. Immune parameters affecting the efficacy of chemotherapeutic regimens. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8: 151-160.
6. Zitvogel L, Galluzzi L, Kepp O, Smyth MJ, Kroemer G. Type I interferons in anticancer immunity. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(7): 405-414.
7. Segal NH, Parsons DW, Peggs KS, et al. Epitope landscape in breast and colorectal cancer. *Cancer Res*, 2008, 68: 889-892.
8. Semiglazov VF. Dependence of clinical course in breast cancer on pathology. *Radiobiol Radiother*, 1974, 3: 361-364.
9. Семиглазов В.Ф., Криворотко П.В., Семиглазов В.В., Дашян Г.А., Палтуев Р.М. Рекомендации для врачей по ведению пациентов с раком молочной железы. М.: Ремедиум, 2017. 240 с. /Semiglazov VF, Krivorotko PV, Semiglazov VV, Dashyan GA, Paltuev RM. Guidelines for physicians concerning management of patients with breast cancer. M.: Remedium, 2017. 240 p.
10. Хаитов Р.М., Кадаидзе З.Г. Иммуитет и рак. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018, 251 с. /Khaïtov RM, Kadaïdze ZG. Immunity and cancer. M.: GEOTAR-Media, 2018, 251 p.
11. Петров Р.В., Хаитов Р.М. Иммунология и вакцины нового поколения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011, 608 с. /Petrov RV, Khaïtov RM. Immunology and new generation vaccines. M.: GEOTAR-Media, 2011, 608 p.
12. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В. Лечение рака молочной железы. Клинико-биологическое обоснование. М.: СИМК, 2017. 227 с. /Semiglazov VF, Semiglazov VV. Breast cancer treatment. Clinical and biological study. M.: SIMK, 2017. 227 p.
13. Кадагидзе З.Г., Черткова А.И., Славина Е.Г. Регуляторные Т-клетки и их роль в противоопухолевом иммунном ответе. *Вопросы онкологии*, 2009, 55(3): 269-277. /Kadagidze ZG, Chertkova AI, Slavina EG. Regulatory T-cells and their role in the antitumor immune response. *Voprosy Onkologii*, 2009, 55 (3): 269-277.
14. Колядина И.В., Поддубная И.В., Van de Velde и соавт. Иммунная гетерогенность рака молочной железы I стадии: биологическое, популяционное и прогностическое значение. *Современная онкология*, 2015, 17(1): 30-38. /Kolyadina IV, Poddubnaya IV, Van de Velde, et al. Immune heterogeneity of stage I breast cancer: biological, population and prognostic value. *Sovremennaya Onkologiya*, 2015, 17 (1): 30-38.
15. Emens LA, Adams S, Loi S, et al. A phase III randomized trial of atezolizumab in combination with nab. paclitaxel as first line therapy for patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). San-Antonio Breast Cancer Symposium. 2015. OT1-01-06.
16. Emens LA, Braithe FS, Cassier P, et al. Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A leads to clinical activity in patients with metastatic triple-negative breast cancer. Presented at San Antonio Breast Cancer Symposium. December 9-13, 2014. San Antonio, TX.
17. Adams S, Diamond JR, Hamilton EP et al. Phase IB trial of atezolizumab in combination with nab-paclitaxel in patients with metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *J Clin Oncol*, 2016, 34(Suppl. 15): 1009-1009.
18. Perdoza-Gonzalez A, Xu K, Wu TC, et al. Thymic stromal lempohopietin fosters human breast tumor growth by promoting type 2 inflammation. *J Exp Med*, 2011, 208: 479-490.
19. Cecil DL, Holt GE, Park KH, et al. Elimination of IL-10-inducing T-helper epitopes from an IGFBP-2 vaccine ensures potent antitumor activity. *Cancer Res*, 2014, 74: 2710-2718.
20. Pages F, Berger A, Camus M, et al. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2005, 353(25): 2654-2666.
21. Hwang WT, Adams SF, Tahirovic E, Hagemann IS, Coukos G. Prognostic significance of tumor-infiltrating T cells in ovarian cancer: ameta-analysis. *Gynecol Oncol*, 2012, 124(2): 192-198.
22. Dieu-Nosjean MC, Antoine M, Danel C, et al. Long-term survival for patients with non-small-cell lung cancer with intratumoral lymphoid structures. *J Clin Oncol*, 2008, 26(27): 4410-4417.
23. Fridman WH, Pages F, Sautes-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 298-306.
24. Tan TT, Coussens LM. Humoral immunity, inflammation and cancer. *Curr Opin Immunol*, 2007, 19(2): 209-216.
25. Arnould L, Gelly M, Penault-Llorca F, et al. Trastuzumab-based treatment of HER2-positive breast cancer: an antibody-dependent cellular cytotoxicity mechanism? *Br J Cancer*, 2006, 94: 259-267

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Донских Роман Владимирович – к.м.н., врач-онколог, заместитель главного врача по медицинской части ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Комяхов Александр Валерьевич – к.м.н., врач-онколог, хирург, научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Криворотко Петр Владимирович – д.м.н., врач-онколог, хирург, заведующий отделением опухолей молочной железы, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Целуйко Андрей Игоревич – врач-онколог, хирург, врач клинико-диагностического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Дашян Гарик Альбертович – д.м.н., врач-онколог, хирург, ведущий научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Семиглазов Владимир Федорович – д.м.н., профессор, врач-онколог, чл.-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, председатель Санкт-Петербургского научного общества онкологов, президент Российского общества онкомаммологов (РООМ), заведующий научного отдела опухолей репродуктивной системы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия