

# Влияние опухолевого микроокружения рака молочной железы на прогноз и лечение

К.С. Титов<sup>1,2</sup>, С.В. Чулкова<sup>3,4</sup>, Г.М. Запиров<sup>2</sup>, З.В. Лорие<sup>1</sup>, М.В. Киселевский<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1А

**Контакты:** Константин Сергеевич Титов [ks-titov@mail.ru](mailto:ks-titov@mail.ru)

По данным Всемирной организации здравоохранения, рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место среди онкологических заболеваний у женщин как во многих развитых странах, так и в Российской Федерации. За последние 20 лет заболеваемость РМЖ в мире выросла и продолжает увеличиваться. Данное явление диктует необходимость более глубокого молекулярно-биологического, генетического и иммунологического изучения механизмов развития и прогрессии данной гетерогенной злокачественной опухоли.

В последнее время возрастает исследовательский интерес не только к непосредственным причинам развития опухолей, но и к факторам, способствующим их прогрессии, таким как клеточное микроокружение опухоли, состав которого оказывает большое влияние на развитие рака, лечение и прогноз заболевания. В составе клеточного микроокружения опухоли оцениваются мононуклеарные клетки, пропорция которых определяет выраженность и направленность иммунного ответа. Показано их значение для выбора приоритетного вида лекарственной терапии и оценки ее эффективности. В статье приведены актуальные данные по субпопуляциям Т-клеток (CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>), В-клеток (CD20<sup>+</sup>), натуральных киллеров. Обсуждается их роль в развитии и прогрессии РМЖ в зависимости от их фенотипа. Современные исследования уделяют внимание минорной субпопуляции Т-лимфоцитов – TCR-Vδ1<sup>+</sup> клеткам. Эта субпопуляция представлена преимущественно в опухолевой ткани и оказывает иммуносупрессивное влияние на Т-эффекторы.

Не меньшее внимание исследователей вызывают клетки воспаления – макрофаги и нейтрофилы. Их роль в прогрессировании опухоли широко обсуждается. Известно, что дифференцировка макрофагов в фенотипы M1 или M2 определяется средой опухоли. Преобладание макрофагов с проопухолевой активностью способствует опухолевой прогрессии и метастазированию рака. Дополнительно макрофаги могут стимулировать миграцию нейтрофилов, которые, в свою очередь, посредством продукции матриксных металлопротеиназ поддерживают метастазирование РМЖ. Сообщается, что матриксная металлопротеиназа 9 способствует образованию васкулоэндотелиального фактора роста, что объясняет проопухолевые свойства нейтрофилов.

В контексте набирающей обороты иммунотерапии опухолей оценка факторов опухолевого микроокружения является перспективной как в отношении мониторинга эффективности терапии РМЖ, так и в отношении поиска потенциальных терапевтических мишеней. В обзоре систематизированы и обобщены сведения по данной проблематике на настоящий момент.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, клеточное микроокружение, прогноз, лечение

**Для цитирования:** Титов К.С., Чулкова С.В., Запиров Г.М. и др. Влияние опухолевого микроокружения рака молочной железы на прогноз и лечение. Российский биотерапевтический журнал 2024;23(3):10–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2024-23-3-10-17>

## Impact of the tumor microenvironment of breast cancer on prognosis and treatment

Konstantin S. Titov<sup>1,2</sup>, Svetlana V. Chulkova<sup>3,4</sup>, Hajimurad M. Zapirov<sup>2</sup>, Zoya V. Lorie<sup>1</sup>, Mikhail V. Kiselevskiy<sup>3</sup>

<sup>1</sup>S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department; 5, 2<sup>nd</sup> Botkinsky Proezd, Moscow 125284, Russia;

<sup>2</sup>Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

<sup>3</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

<sup>4</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1A Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia

**Contacts:** Konstantin Sergeevich Titov [ks-titov@mail.ru](mailto:ks-titov@mail.ru)

According to World Health Organization, breast cancer (BC) ranks first among cancer diseases in women in many developed countries of the world and in the Russian Federation. Over the past 20 years, the incidence of breast cancer in the world has increased and continues to increase. This phenomenon dictates the need for a more in-depth molecular biological, genetic and immunological study of the mechanisms of development and progression of this heterogeneous malignant tumor.

Recently, there has been increasing interest in the world not only in the direct causes of tumor development, but also in factors contributing to its progression, such as the cellular microenvironment of the tumor, the composition of which has a great influence on cancer development, treatment and prognosis. In the cellular microenvironment of the tumor, mononuclear cells are assessed, the proportion of which determines the severity and direction of the immune response. Their importance for choosing the priority type of drug therapy and assessing its effectiveness is shown. The article provides current data on subpopulations of T cells (CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>), B cells (CD20<sup>+</sup>), and natural killer. Their role in the development and progression of breast cancer is discussed depending on their phenotype. Modern research pays attention to a minor subpopulation of T lymphocytes – TCR-Vδ1<sup>+</sup> cells. This subpopulation is represented predominantly in tumor tissue and has an immunosuppressive effect on T-effectors.

At the present stage, inflammatory cells – macrophages and neutrophils – are of no less interest. Their role in tumor progression is widely debated. It is known that the differentiation of macrophages into M1 or M2 phenotypes is determined by the tumor microenvironment. The predominance of macrophages with protumor activity promotes tumor progression and cancer metastasis. Additionally, macrophages can stimulate the migration of neutrophils, which, in turn, support the metastasis of breast cancer through the production of matrix metalloproteinases. Matrix metalloproteinase 9 has been reported to promote the formation of vascular endothelial growth factor, which explains the protumor properties of neutrophils.

In the context of growing tumor immunotherapy, assessment of tumor microenvironmental factors is promising both in relation to monitoring the effectiveness of breast cancer therapy and in relation to the search for potential therapeutic targets. The review systematizes and summarizes information on this issue to date.

**Keywords:** breast cancer, cellular microenvironment, prognosis, treatment

**For citation:** Titov K.S., Chulkova S.V., Zapirov H.M. et al. Impact of the tumor microenvironment of breast cancer on prognosis and treatment. *Rossiiskij bioterapevticeskij zhurnal* = Russian Journal of Biotherapy 2024;23(3):10–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2024-23-3-10-17>

## Введение

Исследования последних 50 лет в области иммунологии и биологии злокачественных опухолей меняют парадигму представлений об их природе. Установлено, что злокачественные опухоли гетерогенны и это обусловлено целым рядом молекулярных и иммунологических факторов [1–3]. Изучаются стволовые и адгезионные факторы, рецепторы роста и стероидных гормонов, белки дифференцировки иммунных клеток и др. [4, 5]. В результате многочисленных экспериментальных и клинических исследований выявлено прогностическое и предиктивное значение многих из них (например, экспрессия опухолью эстрогеновых рецепторов коррелирует с благоприятным течением рака молочной железы (РМЖ) [6–8]. Как молекулярные, так и иммунологические факторы оказались полезными в диагностике разных видов злокачественных опухолей и изучении их патогенеза [9, 10]. Установлены взаимосвязи иммунных факторов с экспрессией онкогенных микроРНК, экс-

прессия которых нарушена при злокачественных опухолях [11, 12].

Наравне с изучением молекулярно-биологических свойств опухоли широко изучается опухолевое микроокружение, которое формируется как результат взаимодействия между клетками опухоли и разными типами окружающих и опухоль-инфильтрирующих клеток (иммунные клетки – лимфоциты, дендритные клетки, моноциты, нейтрофилы, макрофаги, эндотелиальные, стромальные клетки и др.) [13, 14]. Доказано, что при РМЖ опухолевое микроокружение влияет на эффективность противоопухолевого иммунного ответа [15–17]. На современном этапе исследований известно, что для реализации иммунного противоопухолевого ответа система иммунитета вовлекает различные клеточные и гуморальные факторы, которые в тесной ассоциации приводят к процессу клональной селекции опухолеспецифических лимфоцитов и выделению соответствующих цитокиновых факторов [18, 19]. В этом сложном многоэтапном

процессе участвуют иммунные клетки как врожденного, так и адаптивного иммунитета, созревание и обучение которых проходит в центральных и периферических иммунорегуляторных органах [20, 21]. Качественная и количественная характеристика иммунных клеток позволяет оценивать эффективность лечения, скорость опухолевой прогрессии, прогноз заболевания, однако многие механизмы взаимодействия между различными компонентами опухолевого микроокружения еще изучены недостаточно [22].

### Местный противоопухолевый клеточный иммунитет

В настоящее время научно обосновано то, что преобладание лимфоцитарного компонента (Т-лимфоцитов и натуральных киллеров — НК-клеток) над клетками воспаления (макрофагами, нейтрофилами) является прогностически более благоприятным фактором при РМЖ [23]. Однако важное значение имеет более тонкое исследование соотношений различных популяций лимфоцитов: CD8<sup>+</sup>- и CD4<sup>+</sup>-Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>), НК-клеток, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> (forkhead box protein 3) — Т-регуляторных клеток и др. [24]. CD8<sup>+</sup> цитотоксические Т-лимфоциты и НК-клетки обладают выраженной противоопухолевой активностью. Инфильтрация опухоли цитотоксическими лимфоцитами наиболее выражена при трижды негативном РМЖ (опухоли с лимфоцитарной инфильтрацией более 50 %). Важно отметить, что при увеличении CD8<sup>+</sup>-инфильтрации на каждые 10 % преимущество в общей выживаемости (ОВ) возрастает на 18 % [25, 26].

Т-регуляторные лимфоциты — это CD4<sup>+</sup>D25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>-популяция клеток, которые могут ингибировать киллерные свойства эффекторных клеток. Т-регуляторные клетки экспрессируют FOXP3 — транскрипционный фактор, регулирующий транскрипцию генов, ответственных за определенную дифференцировку Т-клеток, синтез цитокинов и других медиаторов, подавляющих иммунный ответ [27].

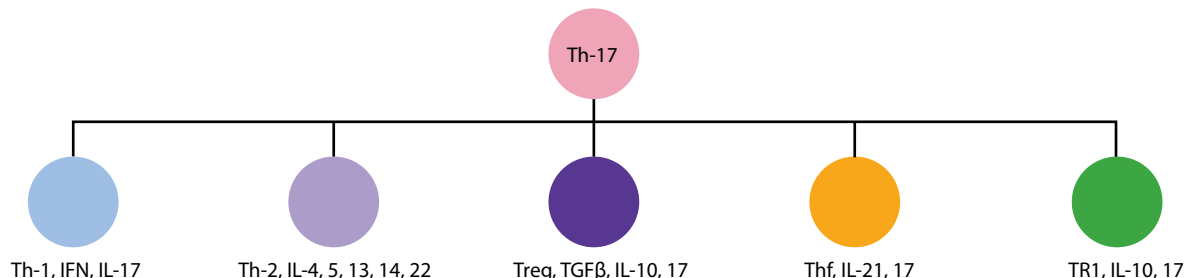
Схожими с CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>-популяцией Т-лимфоцитов свойствами обладает субпопуляция

CD4<sup>+</sup>Th-17-клеток (T helper 17 cells, или Т-хелперы 17), которая может способствовать росту опухоли, инвазии, а также ее неоваскуляризации [28]. На рис. 1 представлены субпопуляции CD4<sup>+</sup>Th-17-клеток и продуцируемые ими биологически активные факторы. Лимфоциты Th-17 могут подавлять иммунные реакции за счет дифференцировки в клетки TR1 (T regulatory cells type 1), Th1 и Treg (regulatory T cells). Клетки Thf (follicular helper T cells) способны к потенцированию иммунного ответа, поддерживая В-клеточные реакции.

Цитокины, которые секретируются CD4<sup>+</sup>Th-17-клетками, тесно связаны со стволовыми опухолевыми клетками и микроокружением. V. Karpishev и соавт. сообщают, что содержание популяции CD4<sup>+</sup>Th-17-клеток в периферической крови больных РМЖ увеличено по сравнению со здоровыми донорами [28]. Популяция CD4<sup>+</sup>Th-17-лимфоцитов посредством продукции цитокинов — интерлейкинов (IL) — 22, 17, 21 и 6, фактора некроза опухоли  $\alpha$  — способна значительно усиливать прогрессирование РМЖ. В исследовании S. Wang и соавт. провели метаанализ, по результатам которого обнаружено, что лимфоидная инфильтрация CD4<sup>+</sup>Th-17-клетками коррелировала с плохим прогнозом у больных РМЖ [29].

Еще 1 субпопуляция Т-лимфоцитов, которая привлекает внимание исследователей, — это TCR-V $\delta$ 1<sup>+</sup>-лимфоциты. Показано, что именно субпопуляция V $\delta$ 1<sup>+</sup>-клеток преимущественно представлена в опухолевой ткани и оказывает иммуносупрессивное влияние на Т-эффекторы [30].

Хотелось бы подчеркнуть, что результаты крупных научных исследований доказывают, что, несмотря на приведенные данные, преобладание лимфоцитов в опухолевом микроокружении над воспалительными клетками коррелирует с достоверно лучшим ответом на системную лекарственную терапию и более благоприятным прогнозом при РМЖ. Например, исследование, проведенное под эгидой BioMed Central, показало зависимость между типом патоморфологического ответа на неоадьювантную терапию



**Рис. 1.** Лимфоциты Т-хелперы (Th) 17 и их субпопуляции: IFN — интерферон; IL — интерлейкин; Treg — регуляторные Т-клетки; TGFβ — трансформирующий фактор роста β; Thf — фолликулярные Т-хелперы; TR1 — регуляторные клетки 1-го типа

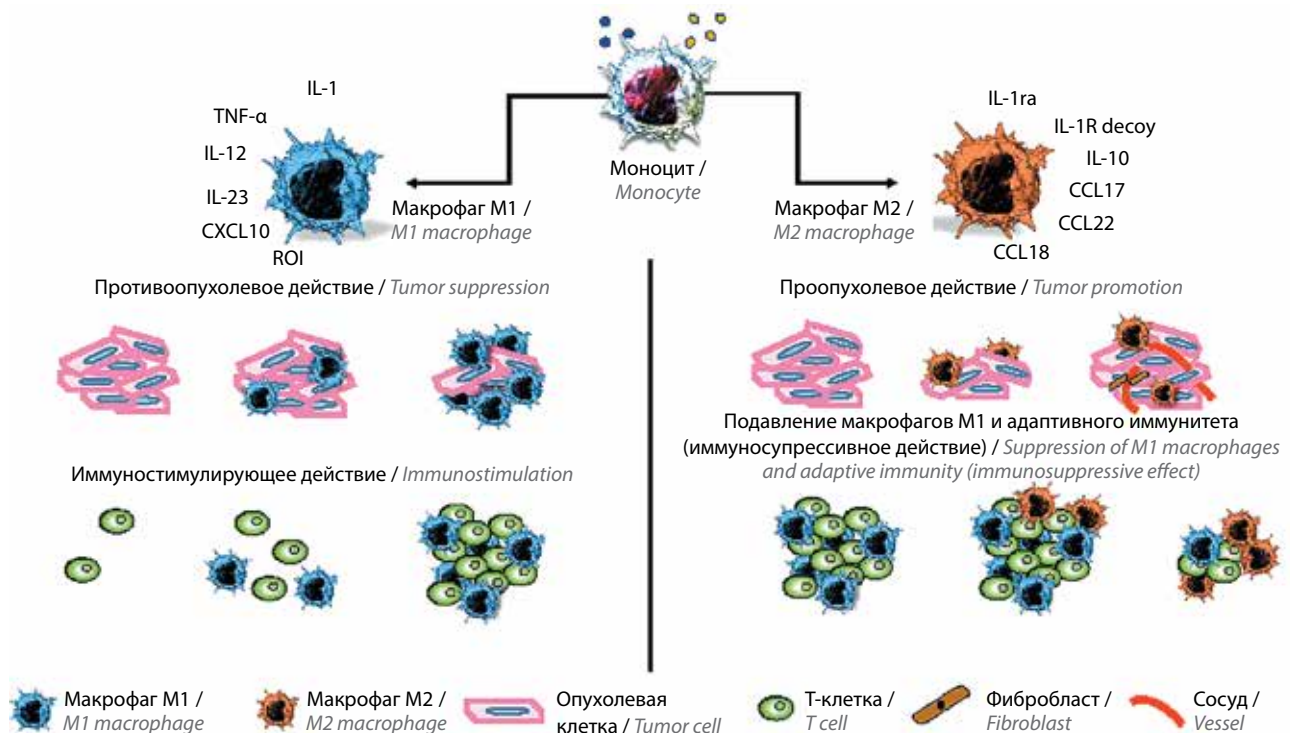
**Fig. 1.** Lymphocytes T helper (Th) 17 cells and their subpopulations: IFN — interferon; IL — interleukin; Treg — regulatory T cells; TGFβ — transforming growth factor β; Thf — follicular helper T cells; TR1 — T regulatory cells type 1

(4 курса АС [доксорубин + циклофосфан] + 4 курса доцетаксела + трастузумаб) и характером иммунного инфильтрата у пациентов с люминальным В HER-2-положительным (т.е. с избытком рецепторов эпидермального фактора роста человека 2-го типа) РМЖ стадий IIВ и IIIА – С (протоковой аденокарциномой) с последующим хирургическим лечением и адъювантной гормонотерапией [31]. Полный патоморфологический ответ наблюдался достоверно чаще у пациентов с преобладанием в опухолевом инфильтрате  $CD4^{+}$ - и  $CD20^{+}$ -лимфоцитов. Не менее важное значение придают соотношению  $CD8^{+}$ -/ $CD4^{+}$ -лимфоцитов, увеличение которого отражает преобладание противоопухолевого иммунного ответа [7]. Так, выявлена положительная корреляция между увеличением частоты полного ответа на лечение и уменьшением соотношения  $CD4$ -/ $CD8^{+}$ -лимфоцитов [8]. Выраженная лимфоидная инфильтрация  $CD4^{+}$ - и  $CD8^{+}$ -клетками является прогностически благоприятным фактором для проведения курса неоадъювантной химио- и таргетной терапии при РМЖ, что подробно представлено в статье S. Dushyanthen и соавт. [32]. При местно-распространенном РМЖ при лимфоидной инфильтрации, составляющей более 50 %, полный патоморфологический ответ наблюдали гораздо чаще [33].

### Зависимость опухолевой прогрессии от клеток воспаления

Важным компонентом опухолевого микроокружения РМЖ являются клетки воспаления, такие как макрофаги и нейтрофилы, большое количество которых расценивается как прогностически неблагоприятный фактор [34, 35]. Опухлеассоциированные макрофаги (tumor-associated macrophages – TAMs) проявляют в зависимости от их фенотипа как про-, так и противоопухолевое действие [36]. Это связано с наличием 2 полярных фенотипов макрофагов: М1-макрофагов, проявляющих противоопухолевую активность, и М2-макрофагов, оказывающих иммуносупрессивное влияние (рис. 2) [37].

Дифференцировка макрофагов в фенотипы М1 или М2 во многом зависит от влияния клеточного микроокружения опухоли. Макрофаги М1 образуются под влиянием интерферона  $\gamma$  и продуцируют фактор некроза опухоли  $\alpha$ , IL-6, IL-12, IL-23, которые обладают противоопухолевой активностью. М2-фенотип макрофагов образуется под влиянием IL-10, цитокинов CCL (chemokine [C–C motif] ligand – лиганд хемокина мотива C-C) 2, 17 и 22, трансформирующего фактора роста, обладающих проопухолевой активностью; CCL22 имеет, в частности, способность к подавлению противоопухолевого иммунитета через



**Рис. 2.** Фенотипы макрофагов и их роль в развитии опухоли: IL – интерлейкин; TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$ ; CXCL10 – лиганд хемокина мотива C-X-C 10; ROI – интересующий регион; CCL – лиганд хемокина мотива C-C

Fig. 2. Macrophage phenotypes and their role in tumor development: IL – interleukin; TNF- $\alpha$  – tumor necrosis factor  $\alpha$ ; CXCL10 – C-X-C motif chemokine ligand 10; ROI – region of interest; CCL – chemokine (C-C motif) ligand



супрессию активности цитотоксических Т-лимфоцитов [38].

Следует отметить, что TAMs участвуют в процессе метастазирования РМЖ, способствуя дезорганизации и ремоделированию межклеточного матрикса, что приводит к прорастанию опухолевой ткани до кровеносных сосудов [39]. В исследованиях, проведенных на экспериментальных моделях РМЖ, а также в клинических исследованиях было доказано усиливающее прогрессию действие TAMs, которое ухудшало прогноз и результаты лечения больных РМЖ [40, 41].

Опухолеассоциированные нейтрофилы (tumor associated neutrophils – TANs) как клетки воспаления могут способствовать опухолевому росту и инвазии с дальнейшим метастазированием. Данное свойство является следствием продукции нейтрофилами матриксных металлопротеиназ (matrix metalloproteinases – MMPs) MMP-9, MMP-8 и эластаз, которые разрушают межклеточный матрикс, способствуя опухолевому ангиогенезу [42]. В исследовании, проведенном Е.М. Bekes и соавт. на модели РМЖ, было показано, что TANs, продуцирующие MMP-9, способствуют опухолевой прогрессии и метастазированию [43]. Более того, существуют данные, что MMP-9 способствует образованию васкулоэндотелиального фактора роста, что так же объясняет проопухолевые свойства TANs [44]. Известно, что клетки воспаления взаимодействуют и частично потенцируют действия друг друга. Так, макрофаги могут индуцировать миграцию нейтрофилов путем активации Src-киназ, что способствует хронизации воспаления и ухудшению прогноза РМЖ [45].

#### **Влияние компонентов микроокружения опухоли на прогноз заболевания при раке молочной железы**

Определение состава опухолевого микроокружения в настоящее время играет важную роль в выборе методов лечения. Например, назначение иммунотерапии ипилимумабом и анти-PD-1-ингибиторами (anti-programmed cell death protein 1) основано на определении степени лимфоцитарной инфильтрации и фенотипа лимфоцитов.

По данным работы С. Helwick, полная морфологическая регрессия (pCR) после химиоиммунотерапии РМЖ с выраженной лимфоидной инфильтрацией встречается на 17 % чаще, чем при полном отсутствии или слабой выраженности лимфоидной инфильтрации [46]. Степень выраженности лимфоидной инфильтрации также значительно влияет и на прогноз: 3-летняя ОВ при выраженной лимфоидной инфильтрации составляет 78 % против 58 % при ее отсутствии [47]. Как можно видеть, ОВ увеличивается примерно на 20 % при выраженной лимфоидной инфильтрации. Для трижды негативного РМЖ

с выраженной степенью лимфоидной инфильтрации показатели 5-летней безрецидивной выживаемости (92 % против 62 %:  $p = 0,018$ ) и ОВ (92 % против 71 %:  $p = 0,036$ ) выше, чем при слабовыраженной лимфоидной инфильтрации [48].

Увеличение в опухолевом микроокружении клеток воспаления CD68 и CD163 (маркеры фенотипа M2-макрофагов) достоверно ассоциируется с увеличением пролиферативной активности опухоли (индекса Ki-67). Кроме того, имеется связь между увеличением CD68 и уменьшением количества рецепторов стероидных гормонов ( $\alpha$ -рецептора эстрогена, рецептора прогестерона). Все эти данные, бесспорно, указывают на связь между количеством M2-макрофагов и прогнозом при РМЖ [49].

#### **Опухолевое микроокружение как перспективная мишень для персонализированного подбора системной лекарственной терапии**

На основе изучения физиологии клеток воспаления (нейтрофилы, макрофаги) созданы лекарственные препараты – от глюкокортикостероидов (ГКС) до новых, на данный момент находящихся на доклинических и клинических исследованиях, демонстрирующих хорошие результаты лечения [50]. По данным множества исследований, ГКС-препараты, используемые при лечении РМЖ, не показали впечатляющих результатов по сравнению с монокимиотерапией, продлевая медиану ОВ на 3 мес [51]. При этом следует отметить: более современные обобщающие данные показывают, что эффект от ГКС-терапии при РМЖ неоднозначен, ситуативен и определяется различными комбинациями ГКС- и химиотерапии, клеточным составом опухолевого микроокружения [52]. Примером современных лекарственных препаратов, более прицельно воздействующих на клеточное микроокружение опухоли, могут служить антагонисты рецептора колониестимулирующего фактора-1 (CSF-1R), приводящие к уменьшению концентрации TAMs в опухолевом микроокружении. Данные препараты (PLX3397) демонстрируют низкие показатели токсичности, что делает возможным их назначение в комбинации с химиотерапией [53]. Примером может служить исследование фазы Ib/II PLX 3397 и эрибулина у пациентов с метастатическим РМЖ (NCT01596751), в котором оценивалась эффективность данной комбинации при метастатическом РМЖ. Другой точкой приложения может служить перепрограммирование макрофагов из M2-фенотипа в M1-фенотип. Например, богатый гистидином гликопротеин – HRG – стимулирует переход макрофагов из M2-фенотипа в M1-фенотип, что способствует уменьшению васкуляризации опухоли и потенцированию иммунного противоопухолевого ответа [54].

Другим примером может служить фермент глутамин-синтетаза, ингибирование которого также стимулирует поляризацию макрофагов в M1-фенотип с последующим проявлением их противоопухолевого потенциала: уменьшением неоваскуляризации, супрессии Т-клеточного иммунитета и частоты метастазирования. Все данные свойства были обнаружены в экспериментах на мышах, нокаутированных по гену, кодирующему белок глутамин-синтетазу [55]. Препараты, мишенью которых являются нейтрофилы, относятся к ингибиторам рецепторов CXCL8–CXCR1/2, находятся на стадии доклинических исследований [56].

### Заключение

Таким образом, несмотря на то, что межклеточные взаимодействия опухолевого микроокружения при РМЖ изучены недостаточно, преобладание

Т-клеточной лимфоцитарной инфильтрации над клетками воспаления прогностически более благоприятно, что подтверждается современными исследованиями. Предмет активного изучения — клетки воспаления, что на данном этапе открывает широкие возможности для их ингибирования или перепрограммирования. Клетки опухолевого микроокружения являются как факторами, определяющими эффективность лечения и дальнейший прогноз заболевания, так и мишенями для системной лекарственной терапии.

Необходимость определения количественного и качественного клеточных составов опухолевого микроокружения диктуется современными критериями назначения системной терапии РМЖ, особенно касаясь современных иммуноонкологических препаратов (ингибиторов контрольных точек иммунитета — анти-PD-1/PD-1L).

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Crabtree J.S., Miele L. Breast cancer stem cells. *Biomedicines* 2018;6(3):77. DOI: 10.3390/biomedicines6030077
- Титов К.С., Оганесян А.П., Ротин Д.Л. и др. Опухолевые стволовые клетки при раке молочной железы. Роль в патогенезе и подходы к терапии. *Злокачественные опухоли* 2016;2:22–7. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-2-22-27  
Titov K.S., Oganessian A.P., Rotin D.L. et al. Tumor stem cells in breast cancer. Role in pathogenesis and approaches to therapy. *Zlokhachestvennye opuholi = Malignant Tumors* 2016;2:22–7. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2016-2-22-27
- Тупицын Н.Н., Джуманазаров Т.М., Палладина А.Д. и др. Иммунологические показатели костного мозга больных немелкоклеточным раком легкого. *Российский биотерапевтический журнал* 2020;19(2):47–54. DOI: 10.17650/1726-9784-2019-19-2-47-54  
Tupitsyn N.N., Dzhumanazarov T.M., Palladina A.D. et al. Immunological parameters of the bone marrow of patients with non-small cell lung cancer. *Rossiiskij bioterapevticeskij zurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2020;19(2):47–54. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2019-19-2-47-54
- Чулкова С.В. Биомаркеры стволовых клеток рака желудка. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии* 2018;21(10):11–7. DOI: 10.29296/25877313-2018-10-02  
Chulkova S.V. Biomarkers of gastric cancer stem cells. *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii = Questions of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry* 2018;21(10):11–7. (In Russ.). DOI: 10.29296/25877313-2018-10-02
- Chernysheva O., Markina I., Demidov L. et al. Bone marrow involvement in melanoma. Potentials for detection of disseminated tumor cells and characterization of their subsets by flow cytometry. *Cells* 2019;8(6):627. DOI: 10.3390/cells8060627
- Wimberly H., Brown J.R., Schalper K. et al. PD-L1 expression correlation with tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Cancer Immunol Res* 2015;3(4):326–32. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0133
- Чулкова С.В., Маркина И.Г., Антипова А.С. и др. Роль стволовых опухолевых клеток в канцерогенезе и прогнозе меланомы. *Вестник Российского научного центра рентгено-радиологии* 2018;18(4):100–16.  
Chulkova S.V., Markina I.G., Antipova A.S. et al. The role of stem tumor cells in carcinogenesis and the forecast of melanoma. *Vestnik Rossijskogo nauchnogo centra rentgenoradiologii = Bulletin of the Russian Scientific Center of X-ray Radiology* 2018;18(4):100–16. (In Russ.).
- Рябчиков Д.А., Абдуллаева Э.И., Дудина И.А. и др. Роль микро-РНК в канцерогенезе и прогнозе злокачественных новообразований молочной железы. *Вестник Российского научного центра рентгено-радиологии* 2018;18(2):1–20.  
Ryabchikov D.A., Abdullaeva E.I., Dudina I.A. et al. The role of microRNAs in carcinogenesis and prognosis of malignant neoplasms of the mammary gland. *Vestnik Rossijskogo nauchnogo centra rentgenoradiologii = Bulletin of the Russian Scientific Center of X-ray Radiology* 2018;18(2):1–20. (In Russ.).
- Титов К.С., Казаков А.М., Барышникова М.А. и др. Некоторые молекулярные и иммунологические факторы прогноза трижды негативного рака молочной железы. *Онкогинекология* 2019;32(4):26–34. DOI: 10.52313/22278710\_2019\_4\_26  
Titov K.S., Kazakov A.M., Baryshnikova M.A. et al. Some molecular and immunological factors for the prognosis of triple-negative breast cancer. *Onkoginekologiya = Oncogynecology* 2019;32(4):26–34. (In Russ.). DOI: 10.52313/22278710\_2019\_4\_26
- Рябчиков Д.А., Воротников И.К., Талипов О.А. и др. Микро-РНК и их роль в патогенезе и диагностике рака молочной железы. *Медицинский алфавит* 2020;8:12–5. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-8-12-15  
Ryabchikov D.A., Vorotnikov I.K., Talipov O.A. et al. MicroRNAs and their role in the pathogenesis and diagnosis of breast cancer. *Medicinskij alfavit = Medical Alphabet* 2020;8:12–5. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2020-8-12-15
- Liu X., Feng D., Liu D. et al. Dissecting the origin of breast cancer subtype stem cell and the potential mechanism of malignant transformation. *PLoS One* 2016;11(10):e0165001.7. DOI: 10.1371/journal.pone.0165001
- Чулкова С.В., Рябчиков Д.А., Дудина И.А. и др. Перспективы использования микро-РНК в качестве диагностических и прогностических биомаркеров меланомы. *Российский биотерапевтический журнал* 2019;18(4):51–6. DOI: 10.17650/1726-9784-2019-18-4-51-56

- Chulkova S.V., Ryabchikov D.A., Dudina I.A. et al. Prospects for the use of microRNAs as diagnostic and prognostic biomarkers of melanoma. *Rossiiskij bioterapevticeskij zurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2019;18(4):51–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2019-18-4-51-56
13. Soysal S.D., Tzankov A., Muenst S.E. Role of the tumor microenvironment in breast cancer. *Pathobiology* 2015;82(3-4): 142–52. DOI: 10.1159/000430499
  14. Coleman R.E., Gregory W., Marshall H. et al. The metastatic microenvironment of breast cancer: clinical implications. *Breast* 2013;22(Suppl. 2):S50–6. DOI: 10.1016/j.breast.2013.07.010
  15. Denkert C., Von Minckwitz G., Darb-Esfahani S. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. *Lancet Oncol* 2018;19(1):40–50. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30904-X
  16. Рябчиков Д.А., Безнос О.А., Дудина И.А. и др. Диссеминированные опухолевые клетки у пациентов с люминальным раком молочной железы. *Российский биотерапевтический журнал* 2018;17(1):53–7. DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-1-53-57  
Ryabchikov D.A., Beznos O.A., Dudina I.A. et al. Disseminated tumor cells in patients with luminal breast cancer. *Rossiiskij bioterapevticeskij zurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2018;17(1):53–7. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-1-53-57
  17. Mao Y., Qu Q., Chen X. et al. The prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11(4):e0152500. DOI: 10.1371/journal.pone.0152500
  18. Chang R.B., Beatty G.L. The interplay between innate and adaptive immunity in cancer shapes the productivity of cancer immunosurveillance. *J Leukoc Biol* 2020;108(1):363–76. DOI: 10.1002/JLB.3MIR0320-475R
  19. Gerada Ch., Ryan K.M. Autophagy, the innate immune response and cancer. *Mol Oncol* 2020;14(9):1913–29. DOI: 10.1002/1878-0261.12774
  20. Чулкова С.В., Стилиди И.С., Глухов Е.В. и др. Селезенка — периферический орган иммунной системы. Влияние спленэктомии на иммунный статус. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН* 2014;25(1-2):21–5.  
Chulkova S.V., Stilidi I.S., Glukhov E.V. et al. The spleen is a peripheral organ of the immune system. The effect of splenectomy on immune status. *Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMS = Bulletin of the Russian Research Center named after N.N. Blokhin RAMS* 2014;25(1-2):21–5. (In Russ.).
  21. Sonnenberg G.F., Hepworth M.R. Functional interactions between innate lymphoid cells and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2019;19(10):599–613. DOI: 10.1038/s41577-019-0194-8
  22. Чулкова С.В., Шолохова Е.Н., Грищенко Н.В. и др. Ключевая роль популяций В1-лимфоцитов в иммунном ответе у больных раком желудка. *Российский биотерапевтический журнал* 2018;17(4):64–70. DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-4-64-70  
Chulkova S.V., Sholokhova E.N., Grishchenko N.V. et al. The role of B-1 lymphocytes in antitumor immunity in patients with gastric cancer. *Rossiiskij bioterapevticeskij zurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2018;17(4):64–70. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2018-17-4-64-70
  23. Place A.E., Huh S.J., Polyak K. The microenvironment in breast cancer progression: biology and implications for treatment. *Breast Cancer Research* 2011;13(6):227. DOI: 10.1186/bcr2912
  24. Allen M., Louise J.J. Jekyll and hyde: the role of the microenvironment on the progression of cancer. *J Pathol* 2011;223(2):162–76. DOI: 10.1002/path.2803
  25. Čepmija T., Mrkljić I., Perić B.M. et al. Prognostic significance of lymphocyte infiltrate localization in triple-negative breast cancer. *J Pers Med* 2022;12(6):941. DOI: 10.3390/jpm12060941
  26. Dieci M.V., Mathieu M.C., Guarneri V. et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in two phase III randomized adjuvant breast cancer trials. *Ann Oncol* 2015;26(8):1698–704. DOI: 10.1093/annonc/mdv239
  27. Hadrup S.D.M., Thor St.P. Effector CD4 and CD8 T cells and their role in the tumor microenvironment. *Cancer Microenviron* 2013;6(2):123–33. DOI: 10.1007/s12307-012-0127-6
  28. Karpishev V., Ahmadi M., Abbaszadeh-Goudarzi K. et al. The role of Th17 cells in the pathogenesis and treatment of breast cancer. *Cancer Cell Int* 2022;22(1):108. DOI: 10.1186/s12935-022-02528-8
  29. Wang S., Li Z., Hu G. Prognostic role of intratumoral IL-17A expression by immunohistochemistry in solid tumors: a meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8(39):66382. DOI: 10.18632/oncotarget.18807
  30. Ye J., Ma C., Hsueh E.C. et al. Tumor-derived gammadelta regulatory T cells suppress innate and adaptive immunity through the induction of immunosenescence. *J Immunol* 2013;190(5):2403–14. DOI: 10.4049/jimmunol.1202369
  31. Garcia-Martinez E., Gil G.L., Benito Ch.A. et al. Tumor-infiltrating immune cell profiles and their change after neoadjuvant chemotherapy predict response and prognosis of breast cancer. *Breast Cancer Research* 2014;16(6):488. DOI: 10.1186/s13058-014-0488-5
  32. Dushyanthen S., Beavis P.A., Savas P. et al. Relevance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. *BMC Med* 2015;13:202. DOI: 10.1186/s12916-015-0431-3
  33. Zhou Y., Tian Q., Gao H. et al. Correlation between immune-related genes and tumor-infiltrating immune cells with the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Front Genet.* 2022;13:905617. DOI: 10.3389/fgene.2022.905617
  34. DeNardo D.G., Barreto J.B., Andreu P. et al. CD4(+) T cells regulate pulmonary metastasis of mammary carcinomas by enhancing protumor properties of macrophages. *Cancer Cell* 2009;16(2):91–102. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.06.018
  35. Dumitru C.A., Lang S., Brandau S. Modulation of neutrophil granulocytes in the tumor microenvironment: mechanisms and consequences for tumor progression. *Semin Cancer Biol* 2013;23(3):141–8. DOI: 10.1016/j.semcancer.2013.02.005
  36. Chanmee T., Ontong P., Konno K., Itano N. Tumor-associated macrophages as major players in the tumor microenvironment. *Cancers (Basel)* 2014;6(3):1670–90. DOI: 10.3390/cancers6031670
  37. Solinas G., Germano G., Mantovani A., Allavena P. Tumor-associated macrophages (TAM) as major players of the cancer-related inflammation. *J Leukoc Biol* 2009;86(5):1065–73. DOI: 10.1189/jlb.0609385
  38. Mantovani A., Locati M. Tumor-associated macrophages as a paradigm of macrophage plasticity, diversity, and polarization: lessons and open questions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33(7):1478–83. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.300168
  39. Joyce J.A., Pollard J.W. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat Rev Cancer* 2009;9(4):239–52. DOI: 10.1038/nrc2618
  40. Knutson K.L., Dang Y., Lu H. et al. IL-2 immunotoxin therapy modulates tumor-associated regulatory T cells and leads to lasting immune-mediated rejection of breast cancers in neutransgenic mice. *J Immunol* 2006;177(1):84–91. DOI: 10.4049/jimmunol.177.1.84
  41. Kim J., Bae J.S. Tumor-associated macrophages and neutrophils in tumor microenvironment. *Mediators Inflamm* 2016;2016:6058147. DOI: 10.1155/2016/6058147
  42. Leifler K.S., Svensson S., Abrahamsson A. Inflammation induced by MMP-9 enhances tumor regression of experimental breast cancer. *J Immunol* 2013;190(8):4420–30. DOI: 10.4049/jimmunol.1202610

43. Bekes E.M., Schweighofer B., Kupriyanova T.A. et al. Tumor-recruited neutrophils and neutrophil TIMP-free MMP-9 regulate coordinately the levels of tumor angiogenesis and efficiency of malignant cell intravasation. *Am J Pathol* 2011;179(3):1455–70. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.05.031
44. Nozawa H., Chiu C., Hanahan D. Infiltrating neutrophils mediate the initial angiogenic switch in a mouse model of multi stage carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(33):12493–8. DOI: 10.1073/pnas.0601807103
45. Tauzin S., Starnes T.W., Becker F.B. et al. Redox and Src family kinase signaling control leukocyte wound attraction and neutrophil reverse migration. *J Cell Biol* 2014;207(5):589–98. DOI: 10.1083/jcb.201408090
46. Helwick C. Tumor-infiltrating lymphocytes prognostic in the metastatic and neoadjuvant breast cancer settings. 2017. URL: <https://ascopost.com/issues/february-10-2017/tumor-infiltrating-lymphocytes-prognostic-in-the-metastatic-and-neoadjuvant-breast-cancer-settings/>
47. Furlow B. Tumor-infiltrating lymphocytes associated with HER2<sup>+</sup> breast cancer survival. 2016. Cancer therapy advisor. URL: <https://www.cancertherapyadvisor.com/news/tumor-infiltrating-lymphocytes-associated-with-her2-breast-cancer-survival/>
48. Cvetanović A., Filipović S., Živković N. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and breast cancer: are immune checkpoint inhibitors ready for prime time in breast cancer? *Acta Facultatis Medicae Naissensis* 2016;33(4):237–46. DOI:10.1515/afmnai-2016-0026
49. Lindsten Th., Hedbrant A.L., Ramberg A. et al. Effect of macrophages on breast cancer cell proliferation, and on expression of hormone receptors, uPAR and HER-2. *Int J Oncol* 2017;51(1):104–14. DOI: 10.3892/ijo.2017.3996
50. Criscitiello C., Esposito A., Curigliano G. Tumor-stroma crosstalk: targeting stroma in breast cancer. *Curr Opin Oncol* 2014;26(6):551–5. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000122
51. Ingle J.N., Mailliard J.A., Schaid D.J. et al. A double-blind trial of tamoxifen plus prednisolone versus tamoxifen plus placebo in postmenopausal women with metastatic breast cancer. A collaborative trial of the North Central Cancer Treatment Group and Mayo Clinic. *Cancer* 1991;68(1):34–9. DOI:10.1002/1097-0142(19910701)68:1<34::aid-cncr2820680107>3.0.co;2-q
52. Bruce D.K. Systematic review of the clinical effect of glucocorticoids on nonhematologic malignancy. *BMC Cancer* 2008;8:84. DOI: 10.1186/1471-2407-8-84
53. Cannarile M.A., Weisser M., Jacob W. et al. Colony-stimulating factor 1 receptor (CSF1R) inhibitors in cancer therapy. *J Immunother Cancer* 2017;5(1):53. DOI: 10.1186/s40425-017-0257-y
54. Rolny C., Mazzone M., Tugues S. et al. HRG inhibits tumor growth and metastasis by inducing macrophage polarization and vessel normalization through downregulation of PlGF. *Cancer Cell* 2011;19(1):31–44. DOI:10.1016/j.ccr.2010.11.009
55. Palmieri E.M., Menga A., Martín-Pérez R. et al. Pharmacologic or genetic targeting of glutamine synthetase skews macrophages toward an M1-like phenotype and inhibits tumor metastasis. *Cell Rep* 2017;20(7):1654–66. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.07.054
56. Khan M.N., Wang B., Wei J. et al. CXCR1/2 antagonism with CXCL8/interleukin-8 analogue CXCL8 (3-72) K11R/G31 Prestricts lung cancer growth by inhibiting tumor cell proliferation and suppressing angiogenesis. *Oncotarget* 2015;6(25):21315–27. DOI: 10.18632/oncotarget.4066

#### Вклад авторов

К.С. Титов: концепция и разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание статьи;  
 С.В. Чулкова: написание статьи, перевод, подготовка рукописи;  
 Г.М. Запиров: сбор и обработка данных литературы;  
 З.В. Лорие: перевод и подготовка рукописи, сбор данных литературы;  
 М.В. Киселевский: анализ и редактирование рукописи.

#### Author's contributions

K.S. Titov: concept and research design development, data analysis and interpretation, article writing;  
 S.V. Chulkova: manuscript writing, translation, preparation of the manuscript;  
 H.M. Zapirov: data collection and processing;  
 Z.V. Lorie: translation and preparation of the manuscript, data collection.  
 M.V. Kiselevskiy: analysis and editing of the manuscript.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

К.С. Титов / K. S. Titov: <https://orcid.org/0000-0003-4460-9136>  
 С.В. Чулкова / S.V. Chulkova: <https://orcid.org/0000-0003-4412-5019>  
 Г.М. Запиров / H.M. Zapirov: <https://orcid.org/0000-0003-2347-4615>  
 З.В. Лорие / Z.V. Lorie: <https://orcid.org/0000-0002-4698-7184>  
 М.В. Киселевский / M.V. Kiselevskiy: <https://orcid.org/0000-0002-0132-167X>

**Конфликт интересов.** Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

Статья поступила: 13.03.2024. Принята в печать: 20.08.2024. Опубликовано онлайн: 00.00.2024.

Article received: 13.03.2024. Accepted for publication: 20.08.2024. Published online: 00.00.2024.