

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

Clinical lectures

Лекция

УДК 616-006.66

DOI: 10.14489/lcmp.2022.03.pp.027-036

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И. В. Василевская, О. Е. Молчанов

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, С.-Петербург, Россия, ivvasilevskaya73@mail.ru

Рак молочной железы – глобальная проблема, касающаяся женского населения практически во всех странах мира. Существует все больше свидетельств того, что иммунная система имеет важнейшее значение в появлении, развитии и прогрессировании опухолевого процесса. Роль иммунной системы в развитии и прогрессировании рака описывается с помощью такого понятия, как иммуноредактирование. Иммуноредактирование подразумевает, что клинически значимые опухоли разработали механизмы, позволяющие обойти иммунный контроль и вызвать толерантность организма по отношению к ним. Понимание взаимодействия онкоклеток и регуляторных путей должно обеспечить основу для эффективной иммунотерапии рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, иммунная система, микроокружение опухоли, иммунокомпетентные клетки.

Для цитирования: Василевская И. В., Молчанов О. Е. Иммунологические особенности рака молочной железы // Лабораторная и клиническая медицина. Фармация. 2022. Т. 2, № 3. С. 27 – 36. DOI: 10.14489/lcmp.2022.03.pp.027-036

Lecture

IMMUNOLOGICAL FEATURES OF BREAST CANCER

I. V. Vasilevskaya, O. E. Molchanov

Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A. M. Granov of the Ministry of Health of Russian Federation, St. Petersburg, Russia

Breast cancer is a very important problem affecting the female population worldwide. The immune system is a determining factor in the emergence, development, and progression of the tumor process. Its role is described by a concept such as immunoediting. Immunoediting implies that clinically relevant tumors have developed mechanisms to bypass immune control and cause the body to tolerate them. Understanding of the interaction between cancer cells and regulatory immune pathways should provide the basis for effective immunotherapy for breast cancer.

Key words: breast cancer, immune system, tumor microenvironment, immune-competent cells.

For citation: Vasilevskaya IV, Molchanov OE. Immunological features of breast cancer. *Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy*. 2022;2(3):27-36. (In Russ). DOI: 10.14489/lcmp.2022.03.pp.027-036

Список сокращений

АПК	– антигенпрезентирующие клетки
ДК	– дендритные клетки
РМЖ	– рак молочной железы
ТИЛ	– тумор-инфильтрирующие лимфоциты
ЦТЛ	– цитотоксические лимфоциты
IFN- γ	– гамма-интерферон
NK-клеток	– натуральные киллеры
MDSC	– миелоидные клетки-супрессоры
MIF	– фактор ингибирования миграции макрофагов
TNF- α	– фактор некроза опухоли альфа
Treg	– регуляторные Т-клетки
VEGF	– фактор роста сосудов опухоли

По данным ВОЗ, в 2018 году РМЖ был выявлен более чем у 2 млн женщин, а смертность составила 627 тыс. [1]. В Российской Федерации в 2017 году диагноз РМЖ впервые был установлен у 70 000 женщин, при этом 6 % из них умерли за этот же период [2].

Наши знания об этой болезни эволюционируют с нарастающей скоростью. Если от исторического предположения В. Холстеда [3] о местном характере заболевания, которое затем постепенно распространяется в соседние ткани через лимфатическую систему, до понимания Б. Фишером [4] системности процесса прошло без малого столетие, то с момента, когда в 1995 году С. Хеллман [5] предположил, что рак молочной железы является не единым процессом, а гетерогенной группой заболеваний, до обоснования этого тезиса всего несколько лет.

С 2000 годов началось активное изучение молекулярно-биологической основы гетерогенности РМЖ. Ч. Перу и его коллеги впервые выявили несколько различных молекулярных подтипов РМЖ [6]. В дальнейшем была разработана система классификации, основанная на профиле экспрессии генов, постоянно присутствующих в одной и той же опухоли и различающихся среди разных вариантов. Современная классификация включает четыре подтипа: люминальный А, люминальный В, HER2/неу позитивный и «трижды негативный» [7]. Каждый из видов характеризуется отличным клиническим поведением и естественным ходом истории этой болезни, что служит основой для выбора определенной терапевтической модели и предопределяет сходный уровень

прогноза. Однако даже в пределах одной группы чувствительность к лечению может значительно варьировать, соответственно меняя показатель его эффективности. Возможная причина нашего неполного понимания процесса кроется в сосредоточенности на биологических свойствах самой опухоли и отсутствии знаний о ее взаимодействии с организмом и прежде всего с иммунной системой.

Существует все больше свидетельств того, что иммунная система играет центральную роль в появлении, развитии и прогрессировании опухоли. Популяции иммунных клеток совместно эволюционируют с раковыми клетками, создавая устойчивые системы, которые подавляют иммунные реакции отторжения, таким образом, способствуя росту и распространению новообразования, включая подготовку к метастазированию.

В 1863 году Р. Вирхов, «отец современной клеточной патологии», выдвинул гипотезу о связи между микровоспалением и последующим развитием рака [8]. Позже концепция использования силы иммунной системы для борьбы с раком была постулирована П. Эрлихом в 1909 году [9]. Тем не менее механизмы, лежащие в основе этого процесса, начали раскрываться только в последнее время, и наши знания о взаимодействии раковых и иммунных клеток прогрессивно возрастают, открывая новые возможности для сдерживания роста новообразований, с последующей надеждой на хронизацию течения заболевания и реализацию основного постулата онкоиммунологии, что с раком можно жить и жить долго [10].

Роль иммунной системы в развитии и прогрессировании рака описывается с помощью такого понятия, как иммуноредактирование. Концепция иммуноредактирования представлена тремя фазами, обозначенными как элиминация, равновесие и ускользание от иммунологического контроля.

Фаза элиминации подразумевает процесс, известный как иммунологический надзор за опухолью, при котором иммунная система выявляет раковые клетки и устраняет их, предотвращая рост [11].

Иммунный ответ на солидную опухоль начинается на ранних стадиях онкогенеза, когда быстро пролиферирующие опухолевые клетки истощают питательные вещества в месте их возникновения и экспрессируют хемокины, такие как фак-

тор роста эндотелия сосудов, чтобы способствовать неоангиогенезу. Этот процесс привлекает в зону интереса большое количество клеток иммунной системы, что по своей сути имитирует реакцию воспаления [12]. Специализированные АПК начинают фагоцитировать и обрабатывать опухолевые антигены для последующего представления цитотоксическим Т-лимфоцитам (ЦТЛ) и формирования соответствующего иммунного ответа. Противоопухолевые иммунные ответы хозяина преимущественно осуществляются через клеточный иммунитет, в котором CD8+ЦТЛ считаются краеугольным элементом. Активированные ЦТЛ секретируют гамма-интерферон (IFN- γ), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) и другие цитокины. В этом периоде предотвращение роста и развития опухоли во многом определяется числом ЦТЛ, проникающих через ее микроокружение, и их способностью распознавать антигены, ассоциированные с опухолью. Другие антионкогенные эффекты иммунной системы опосредованы активацией макрофагов, NK-клеток и CD4+Т-хелперных (Th) 1-клеток. Также на этом этапе дендритные клетки созревают, обрабатывают ассоциированные с опухолью антигены и мигрируют в дренирующие лимфатические узлы, где они представляют антиген для активации специфичных к нему CD4+ и CD8+Т-клеток. Окончательная судьба опухоли может протекать в двух направлениях: полное уничтожение или эволюция отдельных типов опухолевых клеток, которые избегают иммунного ответа и создадут измеримые очаги [13].

В фазе равновесия спорадические опухолевые клетки, которые избежали иммунной атаки во время элиминации, остаются бездействующими, и между иммунной системой и раковыми клетками развивается временное стабильное состояние, но новообразование продолжает оказывать избирательное давление на систему защиты хозяина в целях ее преодоления. Отличительной чертой рака от воспалительной реакции является способность уклоняться от иммунной системы с помощью опосредованных опухолью механизмов выхода из-под иммунологического надзора. Это происходит посредством множества механизмов, включая подавление компонентов процесса обработки и презентации антигена, что приводит к нарушению экспрессии белков I класса главного комплекса гистосовместимости, низкой экспрес-

сии антигенов и возникновению дефектов в передаче сигналов на рецепторы Т-клеток. Кроме того, растущие опухоли могут избежать разрушения иммунной системой за счет приобретения частью иммунокомпетентных клеток иммунодепрессивных свойств с образованием регуляторных Т-клеток (Трег), миелоидных клеток-супрессоров (MDSC) и связанных с опухолью макрофагов. Эти иммунные клетки могут подавлять действия ЦТЛ, способствуя прогрессии новообразования.

Таким образом, основные иммунологические дефекты, которые развиваются в процессе канцерогенеза, включают в себя:

1) ингибирование иммунокомпетентных клеток с изменением их функций. Например, опухоль ассоциированные макрофаги M2 под воздействием фактора гипоксии, характерного для опухолевого процесса, синтезируют белки, усиливающие ангиогенные и инвазивные свойства опухоли, MDSCs оказывают негативное влияние на активность НК, презентацию антигенов ДК и стимулируют поляризацию макрофагов по линии M2; нарушается равновесие между обычными и регуляторными Т-клетками в пользу последних с переходом от противоопухолевого клеточного иммунного ответа Т-хелпер 1 типа (TH1) к протуморогенному гуморальному ответу Т-хелпер 2 типа (TH2);

2) продуцирование растворимых факторов, которые непосредственно ингибируют функцию дендритных клеток и Т-лимфоцитов, одновременно стимулируя ангиогенез и ремоделирование стромы. В частности, цитокины (IL-4, IL-6, IL-10, TGF- β) могут вырабатываться злокачественными клетками и выступать в качестве аутокринных и паракринных регуляторов опухолевого роста. В канцерогенезе их роль заключается в стимуляции аттракции клеток иммунной системы, увеличении степени злокачественности опухоли за счет повышения экспрессии интегринов, индукции адгезии и стимуляции миграции, а также в формировании микрометастазов за счет неоангиогенеза. TGF- β подавляет выработку IFN- γ натуральными киллерами, угнетает способность Т-лимфоцитов CD8 экспрессировать перфорины и гранзимы, необходимые для проникновения цитокинов внутрь опухолевых клеток;

3) экспрессию ко-ингибирующих молекул, таких как PD-1, PDL-1, CTLA-4, характеризующихся высокой степенью гомологичности с ко-стимулирующими молекулами и повышенной

аффинностью, что позволяет им связываться с антигеном CD28 на лимфоцитах, угнетая прохождение ими клеточного цикла, снижая продукцию цитокинов и ингибируя их жизнедеятельность вплоть до индукции апоптоза;

4) угнетение экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости. Процент утраты опухолью способности экспрессировать антигены HLA различается у опухолей разных типов, но результатом этого процесса является невозможность их распознавания лимфоцитами и формирование адекватного иммунного ответа [14, 15].

В результате вышеуказанных механизмов опухоль приобретает полную автономность, становясь нечувствительной к иммунному надзору, с последующим стимулом к неконтролируемому росту и метастазированию. Это фаза ускользания.

Таким образом, иммуноредактирование подразумевает, что клинически значимые опухоли разработали механизмы, позволяющие обойти иммунный контроль и вызвать толерантность организма по отношению к ним. Получающиеся неофиты демонстрируют сильное иммуносупрессивное микроокружение и неспособны вызвать адекватный иммунный ответ с множеством молекулярных механизмов в его составе для полноценного вмешательства ЦТЛ, тем самым выявляя симптомы иммунного истощения [16 – 22].

В процессе канцерогенеза запускаются все основные механизмы злокачественной трансформации, но выраженность их различна и зависит от особенностей регуляции в тканях, из которых развиваются опухоли [14].

Молочная железа является уникальным органом, потому что она развивается постнатально, претерпевая глубокий морфогенез в период полового созревания, и с каждым циклом беременности [23]. Эстрогены, прогестерон и пролактин действуют на эпителий молочной железы в синергизме с кортикостероидами и гормоном роста, регулируя ее развитие. Эти события охватывают дифференцировку эпителиальных клеток и стромальные взаимодействия, включая образование новых кровеносных сосудов, инфильтрацию ткани иммунными клетками, реорганизацию фибробластов и потерю или прирост липидных капель в адипоцитах [24].

Иммунные клетки играют существенную роль в ремоделировании молочной железы во время ее нормального развития. Макрофаги и эозинофилы

являются ключевыми агентами во время образования и ветвления протоков, и они же взаимодействуют с клетками CD4+Th1 для обращения этого процесса вспять. Во время инволюции, процесса, благодаря которому молочная железа возвращается в нелактирующее состояние, иммунная система особенно важна. Застой молока при прекращении кормления приводит к волне апоптоза в эпителиальных клетках молочных желез, который индуцируется как местными факторами, так и блокированием вызванной пролактином стимуляции лактации. Молекулярные исследования выявили связанный с инволюцией иммунный ответ, который похож на процесс заживления ран. Апоптоз альвеолярных клеток во время инволюции запускает иммунный каскад, который координирует подбор клеток иммунной системы. Этот иммунный ответ тщательно организован, чтобы избежать сильной воспалительной реакции и при этом обеспечить безопасное очищение ткани от клеточного мусора и остаточного молока [25, 26]. Первыми иммунными клетками, которые привлекаются к участию в этом процессе, являются фагоциты. Они начинают экспрессировать медиаторы подавления воспаления (IL1a, IL1b и IL13). Весь механизм направлен на минимизацию повреждения тканей, что подтверждает идею о том, что инволюция является высококонтролируемым явлением. Основная функция иммунокомпетентных клеток – это удаление биологических обломков путем фагоцитоза, которые затем становятся источником компонентов, необходимых для ремоделирования матрикса. Привлечение В-клеток плазмы обнаруживается в поздней фазе инволюции и характеризуется повышением уровня ряда регулирующих иммуноглобулинов [27].

Все эти процессы могут повторяться несколько раз на протяжении жизни женщины, каждый раз подвергая ее риску возникновения генетической поломки, результатом которой в дальнейшем может быть развитие злокачественного новообразования.

Предполагается, что иммуносупрессивная микросреда ткани молочной железы способствует развитию рака в этом органе.

Тщательные и всесторонние исследования РМЖ человека позволили получить четкое представление о степени, вариабельности и клинической значимости микроокружения возникающих опухолей [27 – 30].

Какие механизмы подавления иммунитета в микроокружении РМЖ? Иммуные клетки, которые достигают ложа опухоли, сталкиваются с многочисленными проблемами. Внеклеточный матрикс предотвращает клеточные контакты между цитотоксическими Т-клетками и опухолевыми клетками, что ингибирует проникновение Т-клеток в строму опухоли. Одним из его активных компонентов является молочная кислота, вырабатываемая опухолевыми клетками. Свободные жирные кислоты также в избытке присутствуют в окружении опухоли. Они, влияя на текучесть плазматических жидкостей цитотоксических Т-клеток, серьезно подавляют их способность образовывать функциональные иммунные синапсы с клетками-мишенями. Да и сам по себе межклеточный матрикс также может служить физическим барьером для иммунной инфильтрации опухоли и стимулирования иммунного эффекта.

Особая роль отводится процессу формирования опухоли собственной сосудистой сети. Помимо обеспечения доставки питательных веществ и утилизации отходов, опухолевый ангиогенез также непосредственно подавляет иммунитет. Этот эффект обусловлен ангиогенными факторами, выделяемыми опухолевыми клетками, такими как VEGF, которые могут ингибировать созревание дендритных клеток, стимулировать инфильтрацию стромы Трег и уменьшать выработку провоспалительных цитокинов.

Очевидно, что составляющие межклеточного матрикса оказывают значительное влияние на количество и качество иммунной системы.

Таким образом, модулирование метаболизма опухоли может быть важным подходом для улучшения реакции на иммунотерапию [31].

Вторым элементом микроокружения опухоли являются иммунокомпетентные клетки. Они включают в себя макрофаги, натуральные клетки-киллеры (НК), дендритные клетки (ДК) и ассоциированные с опухолью лимфоциты (ТИЛ).

Опухоли молочной железы инфильтрированы различными типами иммунных клеток. Из них наиболее полно охарактеризованы Т-лимфоциты. В последнее время предполагается, что в среднем эти клетки составляют около 25 % от общего числа клеток, ассоциированных с опухолью. В целом эти клетки можно разделить на три типа: ЦТЛ CD8+, CD4+FOXP3+, Т-хелперные клетки и иммуносупрессивные CD4+CD25+Трег [37, 38].

Интересно, что в литературе представлены разные данные, утверждающие превосходство для определенных подмножеств Т-клеток, при этом некоторые исследователи обнаруживали, что CD4+Т-клетки превосходят по численности группу CD8+, а другие наоборот. Эти расхождения вероятнее всего связаны с гетерогенностью образцов рака молочной железы, а также различиями в количестве стромы между биопсиями [14]. Понимание того, как эти группы Т-лимфоцитов взаимодействуют друг с другом в контексте микроокружения РМЖ, может улучшить наше представление о характере иммунного ответа, а также дать ценную прогностическую информацию. Присутствие ТИЛ в микроокружении опухоли оценивают с помощью окрашенных гематоксилином и эозином срезов, а иммуногистохимию используют для оценки подтипов лимфоцитов и специфической характеристики их фенотипа.

В начале 1990 годов было выявлено, что высокая лимфоцитарная инфильтрация улучшает отдаленные результаты лечения при трижды негативном подтипе РМЖ, при этом 5-летняя выживаемость составила 92 % для пациентов с высокими показателями по сравнению с 71 % с низким количеством. Было показано также, что она является независимым прогностическим фактором в отношении общей выживаемости, снижении вероятности отдаленного рецидива и увеличении выживаемости без метастазирования. Кроме того, сохранение высокого уровня лимфоцитов в остаточной опухолевой ткани после неoadъювантной химиотерапии коррелирует со временем до рецидива общей выживаемостью и положительной реакцией на трастузумаб [32, 33]. Большое количество ЦТЛ в структуре ТИЛ связано с числом полных ответов на неoadъювантную химиотерапию и зависит от подтипов карцином молочных желез [34].

Преобладание среди специфических подгрупп ТИЛ большого количества CD8+ цитотоксических Т-клеток, CD4+ фолликулярных хелперных Т-клеток является предиктором лучшей выживаемости у пациентов с агрессивными видами РМЖ. И наоборот, большое количество Трег (FoxP3) связано с высокой степенью злокачественности опухоли, отсутствием чувствительности к гормонотерапии и, соответственно, более короткой безрецидивной и общей выживаемостью при гормонально-чувствительных процессах.

Регуляторные Т-клетки (Трег), подтип иммунодепрессивных CD25+CD4+Foxp3+Т-клеток играют важную роль в поддержании опухолевой толерантности при многих видах рака. Они подавляют противоопухолевую функцию эффекторных Т-клеток и натуральных киллеров, секретируя растворимые иммуносупрессивные факторы, такие как TGF- β , и экспрессируя ко-ингибирующие молекулы, такие как CTLA4 [35, 36]. Высокая доля этих клеток в биопсийных образцах связана с плохим прогнозом. Многофакторный анализ показал, что обилие CD4+Т-клеток было независимым прогностическим фактором и данные ряда исследований позволяют предположить, что CD4+Т-клетки могут дифференцироваться в Трег в опухолях молочной железы под воздействием секретируемых раковыми клетками иммуномодуляторов [37].

Миелоидные супрессорные клетки (MDSC) представляют собой гетерогенную популяцию миелоидных клеток-предшественников, включающую незрелые гранулоциты, макрофаги и дендритные клетки [38].

MDSC используются для ингибирования врожденных и приобретенных иммунных реакций путем подавления CD4+Т-клеток, CD8+Т-клеток и НК в таких условиях, как воспаление, аутоиммунное заболевание и прогрессирование рака.

В последние годы было проведено много исследований, касающихся роли MDSCs при раке молочной железы. Опухолевые клетки нарушают функциональные качества ИК, приводя к преобладанию Трег, MDSCs и макрофагов 2 типа, чтобы сформировать микроокружение, способствующее их росту и подавляющее противоопухолевый иммунитет [39]. При этом индуцированная MDSC иммунная толерантность способствует прогрессированию и метастазированию рака молочной железы. Клинически количество MDSC, циркулирующих в кровеносном русле пациентов, коррелирует со стадией рака молочной железы и метастатическим потенциалом опухоли [40]. Таким образом, пациенты с более низким уровнем MDSC имеют большую вероятность достижения полного ответа при стандартных вариантах лечения и лучшие показатели выживаемости [41]. Клетки рака молочной железы способствуют увеличению числа MDSC за счет выработки цитокинов и хемокинов. При раке молочной железы цитокины, связанные с дифференциацией MDSCs из предшес-

венников костного мозга, включают в себя: G-CSF, M-CSF, GM-CSF, IL-6, IL-1 β , фактор ингибирования миграции макрофагов (MIF), TGF- β 1. Было подтверждено, что G-CSF, M-CSF, IL-6, MIF и TGF- β 1 способствуют дедифференцировке миелоидных клеток в MDSC. Все эти цитокины связаны с образованием и распространением MDSC при РМЖ; однако детальная роль каждого цитокина и характера его взаимодействия с MDSCs остается до конца неясной. Интересно, что IL-1 β оказывает бимодальный эффект на миграцию MDSC. Он может увеличить набор MDSC в стабильной концентрации, однако, когда его концентрация слишком низкая или слишком высокая, наоборот, приводит к снижению их числа. Хемокины, которые участвуют в миграции MDSC, при раке молочной железы включают CXCL5, CCL1, CCL2 (также известный как хемотаксический белок-1 моноцитов (MCP-1) и CCL5. Одно рандомизированное клиническое исследование показало, что психологический стресс может изменить уровень MDSC в клетках рака молочной железы через активацию IL-1R α , IP 10, G-CSF и IL-6. За исключением роли канонического подавления Т-клеток, MDSC также напрямую воздействуют на клетки метастазов рака в кости и действуют как предшественники остеокластов, усиливая остеолит, связанный с неопластическим процессом [42].

В микроокружении рака молочной железы MDSC подавляют ЦТЛ за счет активации аргиназы. Они также могут продуцировать свободно-радикальный пероксинитрит, что приводит к нитрозированию молекул CD8 на поверхности Т-клеток делая их неполноценными. MDSC могут экспрессировать как IL-6, так и растворимый IL-6R α , которые стимулируют фосфорилирование STAT3 посредством транс-передачи сигналов IL-6 в клетках рака молочной железы. Это может способствовать инвазивности и метастазированию рака молочной железы [38, 43].

Понимание взаимодействия онкоклеток и регуляторных путей должно обеспечить основу для эффективной иммунотерапии рака молочной железы, изменяя баланс между чужим и хозяином и способствуя отторжению опухоли иммунной системой. Отсюда следует идея изучить новые пути лечения, которые бы усиливали иммунную инфильтрацию при высокоагрессивных опухолях, или, наоборот, подавляли бы механизмы, которые ограничивают проникновение ЦТЛ в опухоль.

Список литературы

1. World Health Organization "Releases Latest Global Cancer Data" September 13, 2018. By World Health Organization.
2. Каприна А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018.
3. Halsted W.S. I. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast // *Ann Surg.* 1907. Vol. 46, N 1. P. 1-19.
4. Fisher B. Laboratory and clinical research in breast cancer – a personal adventure: the David A. Karnofsky memorial lecture // *Cancer Res.* 1980. Vol. 40, N 11. P. 3863-3874.
5. Hellman S., Harris J.R. The appropriate breast cancer paradigm // *Cancer Res.* 1987. Vol. 47, N 2. P. 339-342.
6. Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B., et al. Molecular portraits of human breast tumours // *Nature.* 2000. Vol. 406, N 6797. P. 747-752.
7. Parker J.S., Mullins M., Cheang M., et al. Supervised Risk Predictor of Breast Cancer Based on Intrinsic Subtypes // *J Clin Oncol.* 2009. Vol. 27, N 8. P. 1160-1167.
8. Balkwill F., Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? // *Lancet* 2001. Vol. 357, N 9255. P. 539-545.
9. Dunn G.P., Bruce A.T., Ikeda H., et al. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape // *Nature Immunology.* 2002. Vol. 3, N 11. P. 991-998.
10. Law A.M., Lim E., Ormandy C.S., et al. The innate and adaptive infiltrating immune systems as targets for breast cancer immunotherapy // *Cancer.* 2017. Vol. 24, N 4. P. 123-144.
11. Swann J.B., Smyth M.J. Immune surveillance of tumors // *J Clin Invest.* 2007. Vol. 117, N 5. P. 1137-1146.
12. Grivennikov S.I., Greten F.R., Karin M. Immunity, inflammation, and cancer // *Cell.* 2010. Vol. 140, N 6. P. 883-899.
13. Varn F.S., Mullins D.S., Fiering S. Adaptive immunity programmes in breast cancer // *Immunology.* 2017. Vol. 150, N 1. P. 25-34.
14. Молчанов О.Е. Иммуноterapia почечно-клеточного рака. Современное состояние проблемы и перспективные направления исследований // *Урологические ведомости.* 2018. Т. 8, № 3. С. 67-79.
15. Хаитов Р.М., Кадагидзе З.Г. Иммулитет и рак. М.: ГЭОТАР; 2018.
16. Sugie T., Toi M. Antitumor immunity and advances in cancer immunotherapy // *Breast Cancer.* 2017. Vol. 24, N 1. P. 1-2.
17. La Cruz-Merino L., Chiesa M., Caballero R., et al. Breast cancer immunology and immunotherapy: current status and future perspectives // *Int Rev Cell Mol Biol.* 2017. Vol. 331. P. 1-53.
18. Zhang H., Chen J. Current status and future directions of cancer immunotherapy // *J Cancer.* 2018. Vol. 9, N 10. P. 1773-1781.
19. Yang Y. Cancer immunotherapy: harnessing the immune system to battle cancer // *J Clin Invest.* 2015. Vol. 125, N 9. P. 3335-3337.
20. Wojtowicz M.E., Dunn B.K., Umar A. Immunologic approaches to cancer prevention-current status, challenges, and future perspectives // *Semin Oncol.* 2016. Vol. 43, N 1. P. 161-172.
21. Criscitiello C., Curigliano G. Immunotherapeutics for breast cancer // *Curr Opin Oncol.* 2013. Vol. 25, N 6. P. 602-608.
22. Ayoub N.M., Al-Shami K.M., Yaghan R.J. Immunotherapy for HER2-positive breast cancer: recent advances and combination therapeutic approaches // *Breast Cancer.* 2019. Vol. 11. P. 53-69.
23. Oakes S.R., Gallego-Ortega D., Ormandy C.J. The mammary cellular hierarchy and breast cancer // *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2014. Vol. 71, N 22. P. 4301-4324.
24. Macias H., Hinck L. Mammary gland development. Wiley Interdisciplinary Reviews // *Developmental Biology.* 2012. Vol. 1, N 4. P. 533-557.
25. McCready J., Arendt L.M., Rudnick J.A., Kuperwasser C. The contribution of dynamic stromal remodeling during mammary development to breast carcinogenesis // *Breast Cancer Research.* 2010. Vol. 12, N 3. P. 205.
26. Watson C.J., Kreuzaler P.A. Remodeling mechanisms of the mammary gland during involution // *International Journal of Developmental Biology.* 2011. Vol. 55, N 5-7. P. 757-762.
27. Savas P., Salgado R., Denkert C., et al. Clinical relevance of host immunity in breast cancer: from TILs to the clinic // *Nat Rev Clin Oncol.* 2016. Vol. 13, N 4. P. 228-241.
28. Emens L.A. Breast cancer immunobiology driving immunotherapy: vaccines and immune checkpoint blockade // *Expert Rev Anticancer Ther.* 2012. Vol. 12, N 12. P. 1597-1611.
29. Stanton S.E., Adams S., Disis M.L. Variation in the Incidence and Magnitude of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer Subtypes: A Systematic Review // *JAMA Oncol.* 2016. Vol. 2, N 10. P. 1354-1360.
30. Desmedt C., Haibe-Kains B., Wirapati P., et al. Biological processes associated with breast cancer clinical outcome depend on the molecular subtypes // *Clin Cancer Res.* 2008. Vol. 14, N 16. P. 5158-5165.
31. Cohen I.J., Blasberg R. Impact of the Tumor Microenvironment on Tumor-Infiltrating Lymphocytes: Focus on Breast // *Cancer Breast Cancer.* 2017. Vol. 11.
32. Loi S., Sirtaine N., Piette F., et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemo-

therapy: BIG 02-98 // *J Clin Oncol*. 2013. Vol. 31, N 7. P. 860-867.

33. Cimino-Mathews A., Foote J., Emens L. Immune Targeting in Breast Cancer // *Oncology*. 2015. V. 29, N 5. P. 375-385.

34. West N.R., Milne K., Truong P.T., et al. Tumor-infiltrating lymphocytes predict response to anthracycline-based chemotherapy in estrogen receptor-negative breast cancer // *Breast Cancer Res*. 2011. Vol. 13, N 6. P. R126.

35. Nishikawa H., Sakaguchi S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy // *Curr Opin Immunol* 2014. Vol. 27. P. 1-7.

36. Su S., Liao J., Liu J., Huang D. Blocking the recruitment of naive CD4⁺ T cells reverses immunosuppression in breast cancer // *Cell. Res*. 2017. Vol. 27, N 4. P. 461-482.

37. Sharma M.D., Baban B., Chandler P., et al. Plasmacytoid dendritic cells from mouse tumor-draining lymph nodes directly activate mature Tregs via indoleamine 2,3-dioxygenase // *J Clin Invest*. 2007. Vol. 9, N 117. P. 2570-2582.

38. Shou D., Wen L., Song Z., et al. Suppressive role of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) in the microenvironment of breast cancer and targeted immunotherapies // *Oncotarget*. 2016. Vol. 7, N 39. P. 64505-64511.

39. Duechler M., Peczek L., Zuk K., et al. The heterogeneous immune microenvironment in breast cancer is affected by hypoxia-related genes // *Journal of immunology*. 2014. Vol. 219, N 2. P. 158-165.

40. Bergenfelz C., Larsson A.M., von Stedingk K., et al. Systemic Monocytic-MDSCs Are Generated from Monocytes and Correlate with Disease Progression in Breast Cancer Patients // *PloS one*. 2015. Vol. 10, N 5. P. e0127028.

41. Montero A.J., Diaz-Montero C.M., Deutsch Y.E., et al. Phase 2 study of neoadjuvant treatment with NOV-002 in combination with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel in patients with HER-2 negative clinical stage II-IIIc breast cancer // *Breast cancer research and treatment*. 2012. Vol. 132, N 1. P. 215-223.

42. Sawant A., Deshane J., Jules J., et al. Myeloid-derived suppressor cells function as novel osteoclast progenitors enhancing bone loss in breast cancer // *Cancer research*. 2013. Vol. 73, N 2. P. 672-682.

43. Sawant A., Ponnazhagan S. Myeloid-derived suppressor cells as a novel target for the control of osteolytic bone disease // *Oncoimmunology*. 2013. Vol. 2, N 5. P. 24064.

References

1. World Health Organization “Releases Latest Global Cancer Data” September 13, 2018. By World Health Organization

2. Kaprina AD, Starinskii VV, Petrovoi GV, editors. *Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v*

2017 godu. M.: MNIOI im. P.A. Gertsena, filial FGBU “NMITs radiologii” Minzdrava Rossii; 2018. (In Russ).

3. Halsted WS. I. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast. *Ann Surg*. 1907;46(1):1-19. DOI:10.1097/0000658-190707000-00001

4. Fisher B. Laboratory and clinical research in breast cancer – a personal adventure: the David A. Karnofsky memorial lecture. *Cancer Res*. 1980;40(11):3863-74.

5. Hellman S, Harris JR. The appropriate breast cancer paradigm. *Cancer Res*. 1987;47(2):339-42.

6. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-52. DOI:10.1038/35021093

7. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1160-7. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.1370

8. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow?. *Lancet*. 2001;357(9255):539-45. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04046-0

9. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, et al. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol*. 2002;3(11):991-8. DOI: 10.1038/ni1102-991

10. Law AM, Lim E, Ormandy CJ, Gallego-Ortega D. The innate and adaptive infiltrating immune systems as targets for breast cancer immunotherapy [published correction appears in *Endocr Relat Cancer*. 2017 Jul;24(7): X1]. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(4):R123-44. DOI: 10.1530/ERC-16-0404

11. Swann JB, Smyth MJ. Immune surveillance of tumors. *J Clin Invest*. 2007;117(5):1137-46. DOI: 10.1172/JCI31405

12. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010;140(6):883-99. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.025

13. Varn FS, Mullins DW, Arias-Pulido H, et al. Adaptive immunity programmes in breast cancer. *Immunology*. 2017;150(1):25-34. DOI:10.1111/imm.12664

14. Molchanov OE. Immunoterapiya pochechno-kletochnogo raka. *Sovremennoe sostoyanie problemy i perspektivnye napravleniya issledovaniy. Urologicheskie vedomosti*. 2018;8(3):67-79. (In Russ).

15. Khaitov RM, Kadagidze ZG. *Immunitet i rak*. Moscow: GEOTAR; 2018. (In Russ).

16. Sugie T, Toi M. Antitumor immunity and advances in cancer immunotherapy. *Breast Cancer*. 2017;24(1):1-2. DOI: 10.1007/s12282-016-0744-x

17. De la Cruz-Merino L, Chiesa M, Caballero R, et al. Breast Cancer Immunology and Immunotherapy: Current Status and Future Perspectives. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2017;331:1-53. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2016.09.008

18. Zhang H, Chen J. Current status and future directions of cancer immunotherapy. *J Cancer*. 2018;9(10):1773-81. Published 2018 Apr 19. doi:10.7150/jca.24577

19. Yang Y. Cancer immunotherapy: harnessing the immune system to battle cancer. *J Clin Invest.* 2015;125(9):3335-7. DOI: 10.1172/JCI83871
20. Wojtowicz ME, Dunn BK, Umar A. Immunologic approaches to cancer prevention-current status, challenges, and future perspectives. *Semin Oncol.* 2016;43(1):161-72. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2015.11.001
21. Criscitiello C, Curigliano G. Immunotherapeutics for breast cancer. *Curr Opin Oncol.* 2013;25(6):602-8. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000020
22. Ayoub NM, Al-Shami KM, Yaghan RJ. Immunotherapy for HER2-positive breast cancer: recent advances and combination therapeutic approaches. *Breast Cancer* (Dove Med Press). 2019;11:53-69. Published 2019 Jan 17. DOI: 10.2147/BCTT.S175360
23. Oakes SR, Gallego-Ortega D, Ormandy CJ. The mammary cellular hierarchy and breast cancer. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71(22):4301-24. DOI: 10.1007/s00018-014-1674-4
24. Macias H, Hinck L. Mammary gland development. *Wiley Interdiscip Rev. Dev Biol.* 2012;1(4):533-57. DOI: 10.1002/wdev.35
25. McCready J, Arendt LM, Rudnick JA, Kuperwasser C. The contribution of dynamic stromal remodeling during mammary development to breast carcinogenesis. *Breast Cancer Res.* 2010;12(3):205. DOI: 10.1186/bcr2578
26. Watson CJ, Kreuzaler PA. Remodeling mechanisms of the mammary gland during involution. *Int J Dev Biol.* 2011;55(7-9):757-62. DOI: 10.1387/ijdb.113414cw
27. Savas P, Salgado R, Denkert C, et al. Clinical relevance of host immunity in breast cancer: from TILs to the clinic. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(4):228-41. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.215
28. Emens LA. Breast cancer immunobiology driving immunotherapy: vaccines and immune checkpoint blockade. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2012;12(12):1597-611. DOI: 10.1586/era.12.147
29. Stanton SE, Adams S, Disis ML. Variation in the Incidence and Magnitude of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer Subtypes: A Systematic Review. *JAMA Oncol.* 2016;2(10):1354-60. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.1061
30. Desmedt C, Haibe-Kains B, Wirapati P, et al. Biological processes associated with breast cancer clinical outcome depend on the molecular subtypes. *Clin Cancer Res.* 2008;14(16):5158-65. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4756
31. Cohen IJ, Blasberg R. Impact of the Tumor Microenvironment on Tumor-Infiltrating Lymphocytes: Focus on Breast. *Cancer Breast Cancer (Auckl).* 2017;11:1178223417731565. Published 2017 Sep 25. DOI: 10.1177/1178223417731565
32. Loi S, Sirtaine N, Piette F, et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98. *J Clin Oncol.* 2013;31(7):860-7. DOI: 10.1200/JCO.2011.41.0902
33. Cimino-Mathews A, Foote JB, Emens LA. Immune targeting in breast cancer. *Oncology* (Williston Park). 2015;29(5):375-85.
34. West NR, Milne K, Truong PT, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes predict response to anthracycline-based chemotherapy in estrogen receptor-negative breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2011;13(6):R126. DOI: 10.1186/bcr3072
35. Nishikawa H, Sakaguchi S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy. *Curr Opin Immunol.* 2014;27:1-7. DOI: 10.1016/j.coi.2013.12.005
36. Su S, Liao J, Liu J, et al. Blocking the recruitment of naive CD4+ T cells reverses immunosuppression in breast cancer. *Cell Res.* 2017;27(4):461-82. DOI: 10.1038/cr.2017.34
37. Sharma MD, Baban B, Chandler P, et al. Plasmacytoid dendritic cells from mouse tumor-draining lymph nodes directly activate mature Tregs via indoleamine 2,3-dioxygenase. *J Clin Invest.* 2007;9(117):2570-82. DOI: 10.1172/JCI31911
38. Shou D, Wen L, Song Z, et al. Suppressive role of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) in the micro-environment of breast cancer and targeted immunotherapies. *Oncotarget.* 2016;7(39):64505-11. DOI: 10.18632/oncotarget.11352
39. Duechler M, Peczek L, Zuk K, et al. The heterogeneous immune microenvironment in breast cancer is affected by hypoxia-related genes. *Immunobiology.* 2014;219(2):158-65. DOI: 10.1016/j.imbio.2013.09.003
40. Bergenfelz C, Larsson AM, von Stedingk K, et al. Systemic Monocytic-MDSCs Are Generated from Monocytes and Correlate with Disease Progression in Breast Cancer Patients. *PLoS One.* 2015;10(5):e0127028. Published 2015 May 20. DOI: 10.1371/journal.pone.0127028
41. Montero AJ, Diaz-Montero CM, Deutsch YE, et al. Phase 2 study of neoadjuvant treatment with NOV-002 in combination with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel in patients with HER-2 negative clinical stage II-IIIc breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132(1):215-23. DOI: 10.1007/s10549-011-1889-0
42. Sawant A, Deshane J, Jules J, et al. Myeloid-derived suppressor cells function as novel osteoclast progenitors enhancing bone loss in breast cancer. *Cancer Res.* 2013;73(2):672-82. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2202
43. Sawant A, Ponnazhagan S. Myeloid-derived suppressor cells as a novel target for the control of osteolytic bone disease. *Oncoimmunology.* 2013;2(5):e24064. DOI: 10.4161/onci.24064

Поступила в редакцию / Received 02.06.2021

Принята к публикации / Accepted 15.08.2022

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was conducted without sponsorship.

Вклад авторов. Равнозначный.

Authors' contributions. Equivalent.

Сведения об авторах / Information about authors



Ирина Викторовна Василевская – к.м.н, врач-онколог, радиотерапевт, научный сотрудник отдела фундаментальных исследований, группы молекулярно-биологического прогнозирования и индивидуализации лечения РНЦРХТ им. А. М. Гранова, С.-Петербург, Россия.

Irina V. Vasilevskaya – PhD, MD, oncologist, radiotherapist, Researcher, Department of Fundamental Research, Group of Molecular Biological Prediction and Individualization of Treatment, RRCRT named after A.I. A. M. Granova, St. Petersburg, Russia.

E-mail: ivvasilevskaya73@mail.ru. **SPIN РИНЦ:** 5114-1569



Олег Евгеньевич Молчанов – д.м.н., врач-онколог, руководитель отдела фундаментальных исследований, группы молекулярно-биологического прогнозирования и индивидуализации лечения РНЦРХТ им. А. М. Гранова, С.-Петербург, Россия.

Oleg E. Molchanov – PhD, MD, oncologist, Head of the Department of Fundamental Research, Group of Molecular Biological Prediction and Individualization of Treatment, RRCRT named after A.I. A. M. Granova, St. Petersburg, Russia.

E-mail: molchanovo@mail.ru. **SPIN РИНЦ:** 5557-6484