

**МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
МИКРООКРУЖЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ****¹Мнихович М.В., ²Ахсанова П.А., ¹Безуглова Т.В., ¹Ерофеева Л.М.,****^{1,3}Ширипенко И.А., ³Сидорова О.А., ¹Лозина М.В., ⁴Дронова М.В.**¹Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, ²Российский университет дружбы народов,³Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва; ⁴Елецкий государственный университет имени И.А. Бунина, Елец, Россия, e-mail: mnichmaxim@yandex.ru**Для цитирования:**

Мнихович М.В., Ахсанова П.А., Безуглова Т.В., Ерофеева Л.М., Ширипенко И.А., Сидорова О.А., Лозина М.В., Дронова М.В. Морфологическая и функциональная характеристика микроокружения рака молочной железы: обзор литературы. Морфологические ведомости. 2024;32(1):848. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2024;32\(1\):848](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2024;32(1):848)

Резюме. Рак молочной железы представляет собой гетерогенное злокачественное заболевание с широким разнообразием морфологии, молекулярных характеристик и клинической картины. Микроокружение опухоли играет важную роль в формировании поведенческого фенотипа опухоли и ее ответе на лечение, что делает его оценку критически важным в выборе терапевтической тактики. Однако практические аспекты использования данных о микроокружении рака молочной железы недостаточно исследованы. Цель исследования – систематизация морфологических и функциональных характеристик основных клеточных типов в опухолевом микроокружении рака молочной железы и анализ возможности практического использования этих данных. Материалом послужили базы научных данных, информационных и библиотечных ресурсов по соответствующим ключевым словам, в анализ взята литература с 2018 по 2023 годы. Показано, что компоненты опухолевой стромы, как клеточный компонент, так и внеклеточный матрикс, играют особую роль в канцерогенезе, причем эта роль не всегда однозначна. Анализ клеточного полиморфизма и типов опухолевого микроокружения не должен ограничиваться только исследовательским интересом, но должен быть также неотъемлемой частью гистопатологической характеристики конкретного клинического случая для возможности его дальнейшего практического применения. Опухолевое микроокружение является не просто стромой, питающей опухолевую ткань, но и активным участником канцерогенеза. В состав опухолевого микроокружения рака молочной железы входят клеточный и внеклеточный компоненты, каждый из которых имеет свои функциональные и морфологические подтипы. Клетки опухолевого микроокружения обладают функциональным полиморфизмом, что создает трудности на пути к получению полноценного представления о канцерогенезе и взаимовлиянии в системе «опухолевая клетка – микроокружение». Анализ компонентов опухолевого микроокружения, выяснение его роли и сложных механизмов клеточного взаимодействия микроокружения с опухолевой тканью, в том числе с использованием технологий искусственного интеллекта, могут существенно продвинуть знания о механизмах развития рака молочной железы для разработки эффективных технологий его предупреждения и лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, опухолевое микроокружение, клетки стромы опухоли, классификация опухолевого микроокружения

Статья поступила в редакцию 30 ноября 2023

Статья принята к публикации 18 июня 2024

**MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS
OF THE BREAST CANCER MICROENVIRONMENT: SCIENTIFIC REVIEW****¹Mnikhovich MV, ²Akhsanova PA, ¹Bezuglova TV, ¹Erofeeva LM,****^{1,3}Shiripenko IA, ³Sidorova OA, ¹Lozina MV, ⁴Dronova MV**¹Academician Petrovsky National Research Centre of Surgery, ²Russian Peoples Friendship University, ³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ⁴Bunin Yelets State University, Yelets, Russia, e-mail: mnichmaxim@yandex.ru**For the citation:**

Mnikhovich MV, Akhsanova PA, Bezuglova TV, Erofeeva LM, Shiripenko IA, Sidorova OA, Lozina MV, Dronova MV. Morphological and functional characteristics of the breast cancer microenvironment: scientific review. Morfologicheskie Vedomosti – Morphological newsletter. 2024;32(1):846. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2024;32\(1\):848](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2024;32(1):848)

Summary. Breast cancer is a heterogeneous malignant disease with a wide variety of morphology, molecular characteristics and clinical presentation. In the formation of the tumor behavioral phenotype and its response to treatment an important role in the formation of the tumor behavioral phenotype and its response to treatment plays the tumor microenvironment, which makes its assessment critical in choosing therapeutic tactics. However, the practical aspects of using breast cancer microenvironment data are insufficiently studied. The aim of the study is to systematize the morphological and functional characteristics of the main cell types in the breast cancer tumor microenvironment and analyze the possibility practical use of these data. The material was scientific databases, information and library resources for the relevant keywords, the analysis included literature from 2018 to 2023. It is shown that the components of the tumor stroma, both the cellular component and the extracellular matrix, play a special role in carcinogenesis, and this role is not always unambiguous. Analysis of cell polymorphism and tumor microenvironment types should not be limited to research interest only, but should also be an integral part of the histopathological characteristics of a specific clinical case for the possibility of its further practical application. The tumor microenvironment is not just a stroma that feeds the tumor tissue, but also an active participant in carcinogenesis. The breast cancer tumor microenvironment includes cellular and extracellular components, each of which has its own functional and morphological subtypes. Tumor microenvironment cells have functional polymorphism, which creates difficulties on the way to obtaining a complete picture of carcinogenesis and mutual influence in the «tumor cell – microenvironment» system. Analysis of the components of the tumor microenvironment, elucidation of its role and complex mechanisms of cellular interaction of the microenvironment with tumor tissue, including the use of artificial intelligence technologies, can significantly advance knowledge about the mechanisms of breast cancer development for the development of effective technologies for prevention and treatment.

Keywords: breast cancer, tumor microenvironment, tumor stromal cells, classification of tumor microenvironment

Article received 30 November 2023

Article accepted 18 June 2024

Введение. Современное понимание канцерогенеза уже давно вышло за рамки концепции «опухолевая клетка – развитие опухоли». Оно включает в себя все структурные компоненты того или иного пораженного опухолью органа, в частности, резидентную строму в месте первичного опухолевого очага, которая претерпевает множество модификаций на ранних этапах канцерогенеза и впоследствии включается в этот процесс. Микроокружение опухоли представляет собой гетерогенную нишу, включающую в себя как клеточный компонент из резидентных стромальных и рекрутированных из кровотока клеток, так и внеклеточный компонент: сосуды, волокна стромы и матрисом. Помимо этого, микроокружение опухоли представляет собой стрессовую среду, в которой уровень кислорода и доступность питательных веществ по всей опухоли распределяются неравномерно [1]. В основе образования опухолевого микроокружения лежит потеря клеточной полярности, вызванная нарушениями межклеточных и клеточно-стромальных взаимодействий [2]. Для формирования опухолевого микроокружения необходимо осуществление 4-х основных компонентов этого процесса: деградация предшествующего нормального внеклеточного матрикса, химическая модификация компонентов стромы, протеолиз с высвобождением биоактивных веществ и физическое ремоделирование [3].

Новые фундаментальные знания не сразу интегрируются в практическую медицину. В отношении информации об опухолевом микроокружении и его роли в канцерогенезе процесс интеграции такого параметра во врачебную практику идет достаточно активно: появляются новые методы оценки опухолевой стромы, осуществляются попытки ее классификации, однако универсальных подходов еще не предложено.

Цель исследования – описание морфологической и функциональной характеристик основных клеточных типов опухолевого микроокружения рака молочной железы, а также обзор практического применения этих данных.

Материалы и методы исследования: Мы производили поиск научной ли-

тературы с использованием баз данных РИНЦ, PubMed и других информационных ресурсов по следующим ключевым словам: breast cancer microenvironment, cellular microenvironment, cancer associated fibroblasts, mast cells in tumor microenvironment, cancer associated macrophages, cancer associated neutrophils, cancer associated adipocytes, immune cancer microenvironment, tumor microenvironment classification. Временной отрезок, который ограничивал подбор материалов был равен 5 годам (2018-2023 гг.), использовались также некоторые фундаментальные статьи и обзоры в случае отсутствия более актуальной информации. Полученные данные подвергались анализу с целью краткого суммирования современной информации по проблеме.

Результаты и обсуждение. Рак молочной железы (далее - РМЖ) представляет собой гетерогенное злокачественное заболевание с широким разнообразием морфологии, молекулярных характеристик и клинической картины. Каждые 18 секунд в мире кому-то впервые ставят диагноз РМЖ [4]. За 2020 год было зарегистрировано 2 262 419 новых случаев РМЖ [5]. В конце 2020 года в мире насчитывалось 7,8 млн женщин с установленным диагнозом РМЖ в течение последних 5 лет, что делает это заболевание самым распространенным злокачественным заболеванием в мире [2]. РМЖ широко распространен в развитых странах и поражает 1 из 8 женщин в возрасте до 85 лет [6]. РМЖ встречается во всех странах мира у женщин в любом возрасте после полового созревания, но с возрастающей частотой в более позднем возрастном периоде [7]. При РМЖ по сравнению с другими злокачественными опухолями чаще всего происходит инвалидизация.

Основными факторами риска развития РМЖ являются возраст и пол – эти факторы невозможно модифицировать или устранить [7]. К другим немодифицируемым факторам риска относят генетические мутации, особенно генов BRCA 1 и 2, раннее менархе и позднюю менопаузу, семейный анамнез РМЖ или рака яичников [8]. Модифицируемые факторы риска включают высокий индекс массы

тела, курение, употребление алкоголя первые роды в возрасте старше 35 лет или отсутствие родов в анамнезе и использование гормональной терапии в постменопаузе [6, 9-10].

Установлена генетическая предрасположенность к развитию РМЖ: около 10% случаев связаны с какими-либо генетическими факторами [11]. Так, определены мутации высокой, средней и низкой пенетрантности, которые выявляются при РМЖ [12]. Мутации в генах BRCA1 и BRCA2 относят к группе высокой пенетрантности. Выявление мутаций этих генов повышает риск развития РМЖ приблизительно на 80% [13]. К другим генам высокой пенетрантности относят CDH1, PTEN, STK11, TP53, ATM, NBN, ALB2, BARD1 и RAD51C, но мутации этих генов наблюдаются редко [11, 14]. Также, определена высокая значимость гена CHEK2 и однонуклеотидных полиморфизмов как генетических факторов риска развития РМЖ [15].

РМЖ развивается на фоне предшествующих внутрипротоковых изменений в терминальной протоковой дольковой единице молочной железы. К внутрипротоковым изменениям относят поражение столбчатых клеток с атипией или без, обычную протоковую гиперплазию и атипичную протоковую гиперплазию и плоскую эпителиальную атипию [16]. Впоследствии возможно прогрессирование этих поражений до протокового или долькового рака *in situ* с последующим превращением в инвазивные формы РМЖ [17].

Связь между эстрогенами и РМЖ была обнаружена еще в 1896 г. Джорджем Битсоном, который сообщил о регрессии распространенного РМЖ у пациентов после овариэктомии [18]. С тех пор было показано, что как уровень эндогенного эстрогена, так и продолжительность заместительной гормональной терапии, особенно эстрогены плюс прогестины, коррелируют с повышенным риском РМЖ и смертностью, связанной с заболеванием [19-20]. Приблизительно в 70% случаев РМЖ экспрессируют эстрогеновый рецептор (далее ER) типа α , который индуцирует пролиферацию клеток [21] и активирует митоген-активируемую протеинкиназу, обра-

зуя в ядре комплекс, опосредующий транскрипцию специфических генов-мишеней [22]. Экспрессия рецептора к прогестерону (далее - PR) напрямую связана с экспрессией ER. Независимая роль статуса PR является предметом дискуссий. Показано, что ER⁺/PR⁻ опухоли имеют повышенную частоту изменений генома по сравнению с ER⁺/PR⁺ [23]. В то же время снижение экспрессии PR на фоне терапии тамоксифеном ведет к развитию резистентности к терапии [24]. Таким образом, клиническое значение выявления рецепторов стероидных гормонов заключается в определении группы пациентов, которым следует назначать гормональную терапию [25].

Также от 15% до 25% инвазивных типов РМЖ показывают повышенную экспрессию рецептора человеческого эпидермального фактора роста 2 типа (далее - HER2), что связывают с более агрессивным течением заболевания и плохим прогнозом. Амплификация HER2 связана с высокой скоростью пролиферации, сниженной экспрессией рецепторов стероидных гормонов и метастазами в лимфатических узлах, что в совокупности является ключевым предиктором снижения общей продолжительности жизни и жизни без рецидива [26]. Основное клиническое значение определения HER2 заключается в прогнозировании ответа на анти-HER2-терапию [27].

На сегодняшний день многие исследования посвящены вопросу о значении эпителиально-мезенхимального перехода (далее - ЭМП) в канцерогенезе, в частности о его участии в метастатическом каскаде и в формировании опухолевого микроокружения. ЭМП существует в нормальном эмбриогенезе, при заживлении ран и фиброзе, а также присутствует в популяции клеток опухоли. ЭМП - обратимый процесс приобретения эпителиальными клетками ряда морфологических и функциональных признаков мезенхимальных клеток [28]. В течение ЭМП эпителиальные клетки теряют апикально-базальную полярность, разрушается их базальная мембрана, происходит модификация цитоскелета, а также теряются межклеточные контакты. Процесс регулируется митогенными ростовыми фактора-

ми, сигнальными молекулами при активации и взаимодействии различных сигнальных путей, а также в условиях гипоксии, сигналов со стороны микроокружения и иммунных факторов. В дальнейшем клетки, которые подвергаются ЭМП, в результате эпигенетических изменений они приобретают мезенхимальный фенотип [29]. ЭМП придает клеткам признаки, связанные со злокачественными новообразованиями, такие как подвижность, инвазивность и способность диссеминировать из очагов первичной опухоли [30]. ЭМП определяет пластичность опухолевых клеток и наделяет их многочисленными злокачественными свойствами, такими как устойчивость к старению, апоптозу и лечению. ЭМП предшествуют молекулярные изменения в опухолевых клетках: снижение экспрессии эпителиальных маркеров, таких как белка Е-кадгерина и белка цитоскелета цитокератина, и в то же время повышение экспрессии мезенхимальных маркеров – белка N-кадгерина и белка цитоскелета виментина [31]. В ходе ЭМП клетки могут не полностью приобретать мезенхимальный фенотип, а оставаться в промежуточном положении между эпителиальным и мезенхимальным фенотипами, что повышает метастатический потенциал опухоли [32]. Также было показано, что ЭМП ассоциирован с более агрессивным фенотипом РМЖ [33].

В процессе канцерогенеза происходит не только переход фенотипа нормальных клеток в злокачественные, но и за счет межклеточных взаимодействий и обилия медиаторов происходит перестройка опорной соединительной ткани на путь формирования опухолевого микроокружения. Этот процесс происходит в несколько стадий. После начала внутриопухолевого роста за счет секреции опухолевыми клетками митогенных цитокинов, онкобелков, металлопротеаз, их активаторов и ингибиторов, синтеза компонентов внеклеточной стромы начинается пролиферация клеток соединительной ткани и повышается их синтетическая активность, наблюдается десмопластическая реакция стромы. Пролиферирующие клетки резидентной стромы активно рекрутируют циркулирующие клетки им-

мунного ответа и новые клетки-предшественники соединительнотканых клеточных представителей из красного костного мозга. В дальнейшем наблюдается двустороннее взаимодействие клеток стромы и клеток опухоли [34]. Клетки опухолевого микроокружения также экспрессируют онкобелки, поддерживая по пара- и аутокринному механизмам опухолевый рост. Рост опухоли отличается автономностью и неограниченностью, поэтому со временем наблюдается недостаточность поддерживающих факторов и кислорода для разросшейся опухолевой массы. Клетки опухолевого микроокружения нивелируют эти ограничения опухолевого роста.

Клетки опухолевого микроокружения выполняют различные функции, в соответствии с которыми могут быть поделены на следующие группы: стромальные клетки, которые обеспечивают опорную функцию микроокружения, клетки, опосредующие врожденный и приобретенный иммунитет организма. К стромальным клеткам относятся фибробласты, мезенхимальные стволовые клетки и перициты; к клеткам, опосредующим врожденный иммунитет – супрессорные клетки миелоидного происхождения, макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки и клетки натуральные киллеры; к клеткам, опосредующим приобретенный иммунитет, относят В- и Т-лимфоциты.

Далее нами представлена морфофункциональная характеристика основных представителей клеточного компонента опухолевого микроокружения. Опухоль-ассоциированные фибробласты (далее - CAF) являются наиболее распространенными представителями клеточной опухолевой стромы. Предполагается, что при формировании опухолевого микроокружения эти клетки первоначально играют противоопухолевую роль [35]. Однако по мере развития опухолевой прогрессии, опухоль-ассоциированные фибробласты приобретают миофибробластический фенотип, то есть становятся более активно синтезирующими клетками, что приводит к формированию плотного внеклеточного матрикса. Эта синтетическая функция определяет CAF как про-опухолевые клет-

ки [36]. Таким образом, наблюдается дуализм роли опухоль-ассоциированных фибробластов в туморогенезе.

Основными предшественниками CAF являются резидентные фибробласты нормальной стромы [37], адипоциты [38], перициты [39] и миелоидные клетки из костного мозга [40], которые под влиянием определенных стимулов способны приобретать фенотип опухоль-ассоциированных фибробластов. Описана возможность дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток [41], эндотелиальных клеток [42] и эпителиальных клеток [43] в CAF. Факторы, которые конвертируют клеточный фенотип, включают в себя TGF- β (tumor growth factor- β - фактор роста опухоли β), SDF-1 (stromal cell-derived factor-1 - фактор роста стромальных клеток 1) [44], ROS (reactive oxygen species - активные формы кислорода) [45] и другие. Эти факторы не только участвуют в дифференцировке клеток в CAF, но и оказывают прямое влияние на опухолевую прогрессию.

Морфологически опухоль-ассоциированные фибробласты имеют вытянутую форму с зубчатым ядром. С помощью электронной микроскопии можно заметить высокоразвитый аппарат Гольджи, расширенный шероховатый эндоплазматический ретикулум [46]. Ремоделирование внеклеточного матрикса является основной функцией опухоль-ассоциированных фибробластов. Процесс осуществляется при деградации первоначального внеклеточного матрикса и последующем синтезе новых компонентов [47]. Вновь синтезированные волокна располагаются плотнее относительно нормального внеклеточного матрикса и более упорядоченно, что создает путь для дальнейшей инвазии опухоли [48]. Десмопластическая реакция стромы опухоли, которая создается за счет синтетической функции CAF, формирует резистентность опухоли к терапии, как за счет прямого построения «стен» (плотного матрикса, который препятствует воздействию лекарственных веществ на опухолевые клетки), так и за счет сдавления сосудов матриксом повышенной плотности [49]. CAF участвуют в регуляции васкулогенеза и ангиогенеза опухоли [50]. Влияние опухоль-ассоци-

рованных фибробластов на клетки опухоли осуществляется посредством эпигенетического влияния [51]. Описано участие CAF в ЭПМ [52]. В то же время CAF действуют системно, внося свой вклад в синдром опухолевой интоксикации [53]. CAF способны как напрямую, так и косвенно, оказывать влияние на иммунное микроокружение опухоли [54]. Посредством взаимодействия между N-кадгерином на поверхности CAF и E-кадгерином на поверхности опухолевых клеток CAF повышают инвазивность опухоли [55].

Все перечисленные выше функции CAF характеризуют их как «клетки-злодеи», которые способствуют опухолевой прогрессии. Противоопухолевый эффект CAF, который реализуется на ранних этапах туморогенеза, заключается в снижении плотности внеклеточного матрикса и выработке противоопухолевых медиаторов [56]. Фенотип противоопухолевых фибробластов приближен к нормальным стромальным клеткам, в отличие от фенотипа более поздних популяций фибробластов, в связи с чем предполагают не только переход одной популяции в другую в течение туморогенеза, но и первоначальное наличие разных клеточных источников этих популяций [57]. На сегодняшний день предложен маркер фибробластов, которые противостоят опухолевому росту. Таким маркером является Meflin, экспрессия которого определялась в стромальных клетках опухоли поджелудочной железы, при этом Meflin-позитивные клетки показывали противоопухолевую активность [58]. Предполагается, что Meflin-позитивные фибробласты существуют на ранних этапах канцерогенеза и впоследствии под воздействием TGF- β , гипоксии и повышения плотности внеклеточного матрикса меняют свой фенотип на классические про-опухолевые CAF [57].

На сегодняшний день не существует универсального маркера CAF. Проводится множество исследований по корреляции различных и преимущественно неспецифичных маркеров с прогнозом при разных опухолях. Все опухоль-ассоциированные фибробласты экспрессируют

α -SMA (smooth muscle alpha-actin - актин гладкомышечных клеток α) в различном количестве. Этот маркер указывает на синтетическую активность и обратно коррелирует с общей выживаемостью у пациентов с РМЖ [59]. Виментин отвечает за структуру клетки и также экспрессируется в САФ, при этом показана взаимосвязь экспрессии этого маркера и миграционного потенциала опухолевых клеток [60]. САФ, которые экспрессируют FSP-1 (fibroblast-specific protein 1 - специфический белок фибробластов 1), предрасполагают опухоль к метастазированию за счет секреции VEGF-A (vascular endothelial growth factor - сосудистый эндотелиальный фактор роста) и тенасцина-С [61]. В то же время, существуют исследования, определяющие FSP-1 как маркер неактивной субпопуляции фибробластов [56]. Экспрессия САФ FAP (fibroblast activation protein - белка активации фибробластов) ассоциирована с построением выраженного иммуносупрессивного микроокружения опухоли [62]. САФ при экспрессии подопланина также оказывают влияние на повышение злокачественности опухоли [63]. Среди маркеров САФ также выделяют тенасцин-С – маркер синтетически активных фибробластов, COL1 – маркер секреции коллагена, секретируемого фибробластами при десмоплазии, PDGF- α (platelet-derived growth factor- α - фактор роста тромбоцитов α) и β -тирозинкиназные трансмембранные рецепторы [56].

Тучные клетки являются клетками врожденного неспецифического иммунитета и располагаются преимущественно в области краев опухолевой инвазии и периваскулярно [64]. Морфологически тучные клетки отличаются цитоплазмой, заполненной секреторными вакуолями с широким спектром иммуномодулирующих и вазоактивных медиаторов, таких как гистамин, гепарин, цитокины, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), и различные протеазы [65]. Опухолевые клетки рекрутируют тучные клетки из красного костного мозга, выделяя фактор стволовых клеток, который является сильнейшим аттрактантом [66]. Тучные клетки обладают как про-, так и противоопухолевыми свойствами. Как и для других клеток, облада-

ющих дихотомией функций, по мере канцерогенеза, на ранних этапах тучные клетки проявляют преимущественно противоопухолевые свойства. После активации и дегрануляции под действием различных клеточных медиаторов микроокружения они приобретают выраженный про-воспалительный фенотип и активно привлекают другие клетки врожденной иммунной системы, в основном нейтрофилы, макрофаги и эозинофилы, а также клетки приобретенного иммунитета (В- и Т-клетки), что модулирует противоопухолевый иммунный клеточный ответ [66]. Помимо этого, тучные клетки вырабатывают IL-8 (interleukin - интерлейкин), NGF, TNF- α (tumor necrosis factor- α - фактор некроза опухоли α), TGF- β , VEGF – медиаторы, которые участвуют в опухолевом ангиогенезе, а также MMP9 и триптазу тучных клеток – ферменты, которые деградируют окружающий внеклеточный матрикс, обеспечивают зону роста для новых сосудов и повышают инвазивность опухоли, что в итоге обуславливает про-опухолевую роль тучных клеток [67]. Тучные клетки стимулируют гистаминовые рецепторы, которые также вносят вклад в опухолевый ангиогенез [68]. Прямое воздействие тучных клеток на опухолевые клетки осуществляется при выделении IL-1, IL-4, IL-6 и TNF- α , которые участвуют в элиминации опухолевых клеток посредством активации апоптоза и отторжения опухолей. Медиаторы FGF-2, NGF, PDGF, VEGF, IL-8 и IL-10, также выделяемые тучными клетками, наоборот, воздействуя непосредственно на клетки опухоли, способствуют ее экспансивному росту [66].

Опухоль-ассоциированные макрофаги обладают различными клеточными источниками происхождения и полиморфным фенотипом. Основными морфологическими чертами макрофагов являются умеренно развитая эндоплазматическая сеть, присутствие в цитоплазме фаголизосом, наличие секреторных гранул и митохондрий [69]. Помимо этого, показана возможность образования межклеточных контактов между опухоль-ассоциированными фибробластами и макрофагами, между макрофагами и лимфоцитами [69]. Деление опухоль ассоциированных мак-

рофагов на M1 и M2 подтипы, которые обладают противо- и про-опухолевой активностями, соответственно, не истощает все функции макрофагов в микроокружении опухоли [70]. Для удобства рассмотрения функциональности опухоль-ассоциированных макрофагов предложено разделение возможных их фенотипов на 3 группы: связанные с неблагоприятными или благоприятными клиническими исходами (бывшие про- и противоопухолевые), и не связанные с клиническим исходом (таким образом, потенциально представляющие собой «клетки-свидетели») [71]. Также, как и для опухоль-ассоциированных фибробластов, для макрофагов возможен динамический переход между про- и противоопухолевыми свойствами, что может быть обусловлено гипоксией в опухоли [72]. Противоопухолевый фенотип макрофагов проявляется преимущественно на ранних этапах канцерогенеза и заключается в обеспечении адекватного противоопухолевого иммунного ответа [35]. По мере опухолевой прогрессии, в опухолевом микроокружении начинают преобладать клетки с про-опухолевым фенотипом. Про-опухолевые свойства опухоль-ассоциированных макрофагов обусловлены индукцией ангиогенеза и туморогенных функций опухолевых стволовых клеток [35]. CCL2, CSF1, CCL18, CCL20, CXCL12, и VEGF-A – ангиогенные факторы, выделяемые опухоль-ассоциированными макрофагами. Под их влиянием строится «уродливая» нерегулярная сосудистая сеть опухоли [73]. Взаимодействие макрофагов с опухолевыми стволовыми клетками строится на выделении ими факторов, взаимно питающих эти клетки, например, TGF- β [74]. Показана роль макрофагов в резистентности опухоли к химиотерапии, что связано с повышением содержания IL-6 в опухоли [75]. Помимо интерлейкина, опухоль-ассоциированные макрофаги выделяют инсулиноподобный фактор роста и эпидермальный фактор роста, которые также участвуют в формировании устойчивости опухоли к лечению [76]. В резистентности к терапии также принимает участие VEGF, который активно секретируется макрофагами, поэтому опухоли, плотно ин-

фильтрированные макрофагами, проявляют резистентность к анти-VEGF химиопрепаратам [75].

Дендритные клетки являются антиген-презентирующими клетками. На ранних этапах канцерогенеза они презентуют опухолевые антигены для обеспечения противоопухолевого иммунного ответа. Впоследствии при повышении концентрации медиаторов, которые подавляют клетки противоопухолевого ответа, происходит срыв антигенной презентации и нарушение адекватного иммунного ответа, дендритные клетки прекращают идентифицировать опухолевые антигены [77].

Опухоль-ассоциированные нейтрофилы рекрутируются в микроокружение опухоли под влиянием сигналов макрофагов. На ранних этапах туморогенеза они обеспечивают воспалительный ответ, особенно за счет выделения IL-6, который инициирует апоптоз раковых клеток [78]. Помимо интерлейкина, нейтрофилы выделяют активные формы кислорода, которые также участвуют в апоптозе [79]. Переход к про-опухолевым функциям происходит при выделении нейтрофилами VEGF-A, FGF2, и CXCL8, которые регулируют опухолевый ангиогенез [68]. Также происходит выделение нейтрофилами матриксных металлопротеиназ, которые обеспечивают remodelирование внеклеточного матрикса и, тем самым, повышают инвазивность опухоли, что указывает на их про-опухолевые свойства [80].

Молочная железа богата жировой тканью, вследствие чего возникает вопрос о роли адипоцитов в канцерогенезе. Адипоциты, как установлено на сегодняшний день, выполняют про-опухолевые функции, обеспечивая злокачественные клетки энергией, особенно на ранних этапах канцерогенеза [81-82]. Эти способности адипоциты приобретают за счет воздействия опухолевых клеток. Морфологически адипоциты, входящие в состав опухолевой стромы, отличаются меньшими размерами, мелкими жировыми включениями, повышенной экспрессией ряда адипокинов, а также фибробластоподобным фенотипом [83]. Показана способность адипоцитов дифференцироваться в опухоль-ассоциированные фиб-

робласты, а также секретировать матриксные металлопротеиназы, что усиливает ремоделирование внеклеточного матрикса и повышает инвазивную способность опухоли [35]. Таким образом, на сегодняшний день адипоциты, окружающие опухоль, можно расценивать не только как «клетки-свидетели», но и как опухоль-ассоциированные адипоциты.

Иммунные клетки опухолевого микроокружения фенотипически не однородны. Морфологически показана интересная способность лимфоцитов к образованию лимфоэпителиального симбиоза [69]. Все представители иммунных клеток выполняют разные функции в процессе канцерогенеза, в том числе в рамках одного фенотипа иммунных клеток могут наблюдаться противоположные роли, поэтому однозначно сказать, что в популяции этих клеток наблюдается функциональная дихотомия, невозможно. Так, CD⁸⁺ Т-лимфоциты являются клетками противоопухолевого приобретенного иммунитета и посредством пути перфорин-гранзим Б-зависимого механизма или лигандов Fas (FasL)/TRAIL способны напрямую элиминировать опухолевые клетки [84]. Выделение цитотоксическими Т-лимфоцитами TNF- α оказывает разностороннее влияние на поведение опухолевого микроокружения. С одной стороны, активируются дендритные клетки и усиливается презентация антигенов, активируется апоптоз опухолевых клеток [66]. Клетки натуральные киллеры являются представителями пула цитотоксических клеток врожденного иммунитета и выполняют противоопухолевые функции за счет устранения циркулирующих клеток опухоли, предотвращая метастазирование [85].

В-лимфоциты участвуют в презентации опухолевых антигенов, модулируя противоопухолевый иммунный ответ, а также выделяют цитотоксические противоопухолевые цитокины [86-87]. В то же время роль В-лимфоцитов в опухолевом микроокружении неоднозначна, так как некоторые исследования указывают на про-опухолевую функцию этих клеток [88]. Например, показана возможность продукции регуляторными В-

лимфоцитами IL-10 и TGF- β , которые подавляют активность макрофагов и Т-цитотоксических лимфоцитов [89]. Из представителей Т-лимфоцитов про-опухолевые функции присущи Т-регуляторным клеткам. Эти клетки снижают активность воспалительной реакции и ослабляют противоопухолевый иммунитет [90].

Супрессорные клетки миелоидного происхождения являются «клетками-злодеями», которые выполняют исключительно про-опухолевые функции. Эти клетки берут начало от незрелых клеток красного костного мозга, которые не смогли пройти дальнейшую дифференцировку [91]. По экспрессии маркеров супрессорные клетки миелоидного происхождения делятся на 3 линии: полиморфнонуклеарные (предшественники нейтрофилов), мономорфнонуклеарные (предшественники моноцитов) и незрелые [92]. Супрессорные клетки миелоидного происхождения подавляют противоопухолевый иммунный ответ за счет выделения большого количества TGF- β [93], снижая активность клеток натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов [94]. В то же время, эти клетки, высвобождая PGE2 и TGF- β способствует развитию Т-регуляторных клеток, потенцируя их про-опухолевую активность и индуцируя продукцию иммуносупрессивных хемокинов [95]. Взаимодействуя с эндотелиальными клетками, супрессорные клетки миелоидного происхождения повышают барьерную функцию вновь образованных сосудов опухоли, препятствуя действию химиопрепаратов [84]. На рис. 1 представлено обобщенное представление об основных функциях клеток опухолевого микроокружения в отношении опухоли. На рис. 2 продемонстрирована функциональная дихотомия некоторых клеточных представителей опухолевой стромы.

Классификация опухолевого микроокружения представляет современное поле для научной дискуссии. Иммунные клетки опухолевого микроокружения представляют собой отдельную клеточную нишу, которая в последнее время имеет тенденцию к отделению в обособленную группу иммунного микроокруже-

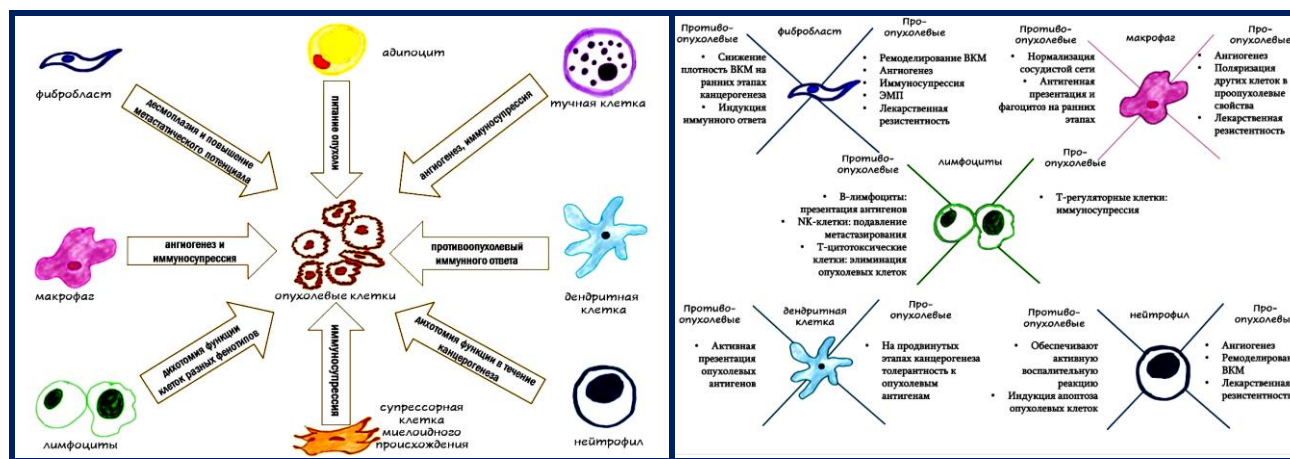


Рис. 1. Основные функции клеток опухолевого микроокружения

ния опухоли. На основании этого было предложено классифицировать опухоли в зависимости от степени инфильтрации лимфоцитами и степени выраженности иммунного противоопухолевого ответа на «горячие» и «холодные» [96]. Такое деление опухолей также обусловлено новыми, активно разрабатываемыми на сегодняшний день, препаратами-ингибиторами «контрольных» иммунных точек. Определение степени инфильтрации лимфоцитами проводится как при обычном микроскопическом исследовании препарата, окрашенного гематоксилином и эозином, так и при дальнейшем иммуногистохимическом фенотипировании инфильтрирующих лимфоцитов [97].

Распространено деление опухолевого микроокружения по его расположению относительно первичного очага. Так, выделяют локальную, регионарную и метастатическую опухолевую строму [98]. Деление также обусловлено преобладанием тех или иных клеточных типов в разных очагах. Например, в локальной опухолевой строме, которая расположена непосредственно в первичном очаге, важное значение имеют инфильтрирующие лимфоциты, так как они во многом определяют прогноз и тактику ведения [99]. В регионарной опухолевой строме, которая окружает первичный опухолевый очаг, обращают на себя внимание опухоль-ассоциированные фибробласты. Эти клетки за счет высокой синтетической ак-

Рис. 2. Функциональная дихотомия некоторых клеток опухолевого микроокружения

тивности изменяют структуру соединительной ткани и обуславливают развитие этапов метастатического каскада при взаимодействии с эндотелиальными клетками [99]. Также, опухоль-ассоциированные фибробласты являются непосредственными «строителями» очагов фиброза, которые относятся к рекомендуемым критериям оценки опухолевого микроокружения [17]. Метастатическая опухолевая строма сопровождается опухолевыми клетками в регионарные лимфатические узлы и в отдаленные органы [98]. Такая строма ассоциирована с эффективным или неэффективным иммунным ответом на циркулирующие опухолевые клетки.

Современные стромальные показатели опухолей имеют прогностическое значение в контексте патогенеза РМЖ. Всемирная организация здравоохранения для стадирования РМЖ рекомендовала гистологическую оценку следующих компонентов опухолевого микроокружения: опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, очагов фиброза, внутриопухолевой микрососудистой плотности и экспрессии лиганда программируемой клеточной смерти 1 типа (PD-L1) [17]. Каждый из этих маркеров имеет свое значение в диагностике РМЖ. Оценку опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов рекомендуется проводить на срезах ткани, окрашенных гематоксилином и эозином, с использованием метода световой микроскопии при большом увеличении. Резуль-

таты следует выражать в процентах, которые отражают размер занимаемой мононуклеарными воспалительными клетками площади от общей площади стромы в пределах границы опухоли [100]. В зависимости от молекулярного типа опухоли прогностическое значение этого параметра различается, но в большинстве случаев является неблагоприятным фактором [101].

В настоящее время любой фиброзный участок размером не менее 1 мм внутри опухоли с некрозом или без него принято рассматривать как очаг фиброза [17]. Наличие фиброза в опухоли расценивают как неблагоприятный прогностический признак [102]. Определение внутриопухолевой сосудистой плотности является показателем активности опухолевого ангиогенеза [198]. Высокий показатель плотности – также неблагоприятный прогностический признак в связи с повышенной вероятностью метастазирования опухоли [104].

Определение экспрессии PD-L1 необходимо для уточнения тактики лечения пациентки. Эти белки экспрессируются как самими опухолевыми клетками, так и иммунными клетками стромы. При высоком уровне экспрессии PD-L1 опухолевое микроокружение определяется как иммуносупрессивное и этот факт имеет неблагоприятную прогностическую значимость [105]. Тем не менее, в связи с развитием препаратов ингибиторов «контрольных точек» иммунного ответа, при определении экспрессии этих белков в опухоли возможен подбор специфической иммунной терапии.

На сегодняшний день стал актуальным вопрос о необходимости детализации указанных выше показателей опухолевой стромы. Так, определение процентного отношения площади стромы, занятой опухоль-инфильтрирующими лимфоцитами, не всегда является достаточным методом. Лимфоциты стремятся образовать в опухоли некие организованные структуры, которые получили название третичные иммунные фолликулы. По строению эти структуры напоминают обычный лимфатический узел. Их наличие свидетельствует об активном иммун-

ном ответе и это связано в основном с благоприятным прогнозом при РМЖ [105]. Помимо кластеризации опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, важно оценивать фенотип этих клеток, особенно в образованных третичных фолликулах. Такая информация необходима в клинической практике в связи с различием прогноза в зависимости от инфильтрации опухоли теми или иными лимфоцитами [106]. Такую оценку невозможно провести при окраске гематоксилином и эозином, и она требует дополнительного иммуногистохимического исследования [98].

Значение опухолевого микроокружение признается всем современным медицинским сообществом. Поэтому наблюдается повышенный интерес к поиску универсального показателя характера опухолевого микроокружения с целью поиска наиболее точных прогнозов для конкретного пациента. Одним из разрабатываемых на сегодняшний день такого рода показателей является опухолево-стромальное соотношение [107]. Этот показатель оценивает отношение опухолевой ткани ко всем компонентам связанной с опухолью стромы, то есть и клеточных, и внеклеточных, в десятикратном процентном соотношении [108]. Впервые этот показатель был апробирован на опухолях толстой кишки [109] и позднее молочной железы [108]. На сегодняшний день приводятся данные по прогностической значимости показателя для опухолей желудочно-кишечного тракта, головы и шеи, легких, простаты и женской половой системы [107]. Показано, что низкий показатель опухолево-стромального соотношения является неблагоприятным прогностическим фактором для опухолей молочной железы [110].

TSR (tumor-stroma ratio - опухолево-стромальное отношение) обычно оценивается на окрашенных гематоксилином и эозином предметных стеклах резекционного материала или биоптатов первичной опухоли [109]. Показатель может быть определен как в первичной опухоли, так и в метастазе в лимфатический узел. Для оценки выбирают участок опухоли, наиболее богатый стромой. Стекля изучаются на малом увеличении (x5), так как

именно при таком увеличении удобно выбрать наиболее богатый соединительной тканью участок опухоли [108]. Необходимо дифференцировать непосредственно связанную с опухолью строму от окружающей стромы, для чего при визуальной оценке оценивают ее наличие во всех четырех полях зрения на выбранном для оценки участке опухолевых клеток. Пороговым значением показателя является 50%. Следовательно, опухоль с низким содержанием стромы определяется как опухоль с $\leq 50\%$ стромы (высокое опухолево-стромальное соотношение), а опухоль с $> 50\%$ стромы считается с высоким содержанием стромы (низкое опухолево-стромальное соотношение) [108].

Недостатком метода является то, что оценка соотношения производится субъективно, произвольно. Помимо этого, метод с трудом применим при пункционной биопсии из-за невозможности подобрать поле зрения, соответствующее критериям. Также на стеклах могут наблюдаться гистологические картины, ассоциированные с процедурой забора материала. Такого рода проблемы могут быть решены в будущем благодаря применением технологий искусственного интеллекта [111]. Продолжаются и дополняются ис-

следования по уточнению техники оценки опухолево-стромального соотношения при разных видах РМЖ.

Заключение. РМЖ является чрезвычайно актуальным заболеванием с точки зрения эпидемиологии. Изучение патогенеза этого заболевания активно продолжается. Опухолевое микроокружение РМЖ является не просто стромой, питающей функциональную ткань, но и активным участником канцерогенеза. В состав опухолевого микроокружения РМЖ входят клеточный и внеклеточный компоненты, которые также имеют свои функциональные и морфологические подтипы. Клетки опухолевого микроокружения обладают функциональным полиморфизмом, что создает трудности на пути к получению полноценного представления о канцерогенезе и взаимовлиянии в системе «опухолевая клетка – микроокружение». На сегодня не существует общепринятого стандартного метода оценки опухолевого микроокружения РМЖ, однако ведутся активные исследования в этой области. Информация по компонентам опухолевого микроокружения продолжает постоянно пополняться, она имеет важное практическое значение.

Литература References

1. Jai Prakash. *The Tumor Stroma: Biology and Therapeutics*. 1 ed. Stanford: Jenny Stanford Publishing Pte. Ltd., 2022. – 446pp
2. Lepucki A, Orlńska K, Mielczarek-Palacz A et al. The Role of Extracellular Matrix Proteins in Breast Cancer. *JCM*. 2022;11(5):1250. <https://doi.org/10.3390/jcm11051250>
3. Winkler J, Abisoye-Ogunniyan A, Metcalf KJ et al. Concepts of extracellular matrix remodelling in tumour progression and metastasis. *Nat Commun*. 2020;11(1):5120. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18794-x>
4. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):66. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0111-2>
5. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021;149(4):778-789. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>
6. Britt KL, Cuzick J, Phillips KA. Key steps for effective breast cancer prevention. *Nat Rev Cancer*. 2020;20(8):417-436. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-0266-x>
7. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW. *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention*. 2020. – 594pp. URL: <https://www.iccp-portal.org/system/files/resources/IARC%20World%20Cancer%20Report%202020.pdf>. Date of access 20.05.2024
8. Watkins EJ. Overview of breast cancer. *JAAPA*. 2019;32(10):13-17. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000580524.95733.3d>
9. Gaudet MM, Carter BD, Brinton LA et al. Pooled analysis of active cigarette smoking and invasive breast cancer risk in 14 cohort studies. *Int J Epidemiol*. 2017;46(3):881-893. DOI: 10.1093/ije/dyw288
10. Anderson KN, Schwab RB, Martinez ME. Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;144(1):1-10. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-2852-7>
11. Loibl S, Poortmans P, Morrow M et al. Breast cancer. *The Lancet*. 2021;397(10286):1750-1769. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32381-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32381-3)
12. Shiovitz S, Korde LA. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Annals of Oncology*. 2015;26(7):1291-1299. <https://doi.org/10.1093/annonc/ndo022>
13. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7112>
14. Easton DF, Pharoah PDP, Antoniou AC, et al. Gene-Panel Sequencing and the Prediction of Breast-Cancer Risk. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2243-2257. <https://doi.org/10.1056/NEJMsr1501341>
15. Coughlin SS. *Epidemiology of Breast Cancer in Women*. Ed. by: A. Ahmad. Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance. Cham: Springer International Publishing, 2019. - P. 9-29. https://doi.org/10.1007/978-3-030-20301-6_2
16. Aydin A, Igci A, Soran A. *Breast Cancer: a Guide to Clinical Practice*. Cham, Switzerland: Springer, 2019. - 615pp

17. Tan PH, Ellis I, Allison K et al. Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 World Health Organization classification of tumors of the breast. *Histopathology*. 2020;77(2):181-185. <https://doi.org/10.1111/his.14091>
18. Beatson GT. On the Treatment of Inoperable Cases of Carcinoma of the Mamma: Suggestions for a New Method of Treatment, with Illustrative Cases. *Trans Med Chir Soc Edinb*. 1896;15:153-179
19. Chlebowski RT, Anderson GL. Menopausal hormone therapy and cancer: changing clinical observations of target site specificity. *Steroids*. 2014;90:53-59. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.06.001>
20. Chen WY. Exogenous and endogenous hormones and breast cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22(4):573-585. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2008.08.001>
21. Yue W, Yager JD, Wang JP et al. Estrogen receptor-dependent and independent mechanisms of breast cancer carcinogenesis. *Steroids*. 2013;78(2):161-170. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2012.11.001>
22. Joshi H, Press MF. *Molecular Oncology of Breast Cancer. B: The Breast*. Elsevier. 2018;282-307.e5. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35955-9.00022-2>
23. Creighton CJ, Kent Osborne C, van de Vijver MJ et al. Molecular profiles of progesterone receptor loss in human breast tumors. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;114(2):287-299. <https://doi.org/10.1007/s10549-008-0017-2>
24. Gross GE, Clark GM, Chamness GC et al. Multiple progesterone receptor assays in human breast cancer. *Cancer Res*. 1984;44(2):836-840
25. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E et al. *Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline*. *J Clin Oncol*. 2016;34(25):3069-3103
26. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al. Human Breast Cancer: Correlation of Relapse and Survival with Amplification of the HER-2/ neu Oncogene. *Science*. 1987;235(4785):177-182. <https://doi.org/10.1126/science.3798106>
27. Eroglu Z, Tagawa T, Somlo G. Human epidermal growth factor receptor family-targeted therapies in the treatment of HER2-overexpressing breast cancer. *Oncologist*. 2014;19(2):135-150. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0283>
28. Puchinskaya MV. Epitelialno-mesenchimal'ny perekhod v norme i patologii. *Arkh patol*. 2015;77(1):75-83. In Russian
29. Yang J, Antin P, Berr G et al. On behalf of the EMT International Association (TEMTIA). Guidelines and definitions for research on epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020;21(6):341-352. <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00428-9>
30. Russo J. *The Pathobiology of Breast Cancer*. Cham: Springer International Publishing, 2016. - <https://doi.org/10.1007/978-3-319-40815-6>
31. Liu F, Gu LN, Shan BE et al. Biomarkers for EMT and MET in breast cancer: An update. *Oncology Letters*. 2016;12(6):4869-4876. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.5369>
32. Yamashita N, Tokunaga E, Iimori M et al. Epithelial Paradox: Clinical Significance of Coexpression of E-cadherin and Vimentin With Regard to Invasion and Metastasis of Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(5):e1003-1009. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.02.002>
33. Jorgensen CLT, Forsare C, Bendahl PO et al. Expression of epithelial-mesenchymal transition-related markers and phenotypes during breast cancer progression. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;181(2):369-381. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05627-0>
34. Klenova N.A. Biokhimiya patologicheskikh sostoyaniy: uchebnoe posobie. Samara: Izd-vo «Samarsky universitet». 2006. - 216s. In Russian
35. Dzobo K, Senthilane DA, Dandara C. The Tumor Microenvironment in Tumorigenesis and Therapy Resistance Revisited. *Cancer*. 2023;15(2):376. <https://doi.org/10.3390/cancers15020376>
36. Hanley CJ, Mellone M, Ford K et al. Targeting the Myofibroblastic Cancer-Associated Fibroblast Phenotype Through Inhibition of NOX4. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2018;110(1):109-120. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx121>
37. Arina A, Idel C, Hyjek EM et al. Tumor-associated fibroblasts predominantly come from local and not circulating precursors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113(27):7551-7556. <https://doi.org/10.1073/pnas.1600363113>
38. Bochet L, Lehuédé C, Dauvillier S et al. Adipocyte-Derived Fibroblasts Promote Tumor Progression and Contribute to the Desmoplastic Reaction in Breast Cancer. *Cancer Research*. 2013;73(18):5657-5668. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-0530>
39. Bartoschek M, Oskolkov N, Bocci M et al. Spatially and functionally distinct subclasses of breast cancer-associated fibroblasts revealed by single cell RNA sequencing. *Nat Commun*. 2018;9(1):5150.
40. Raz Y, Cohen N, Shani O et al. Bone marrow-derived fibroblasts are a functionally distinct stromal cell population in breast cancer. *Journal of Experimental Medicine*. 2012;215(12):3075-3093. <https://doi.org/10.1084/jem.20180818>
41. Karnoub AE, Dash AB, Vo AP et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature*. 2007;449(7162):557-563. <https://doi.org/10.1038/nature06188>
42. Zeisberg EM, Potenta S, Xie L et al. Discovery of Endothelial to Mesenchymal Transition as a Source for Carcinoma-Associated Fibroblasts. *Cancer Research*. 2007;67(21):10123-10128. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-3127>
43. Iwano M, Plieth D, Danoff TM et al. Evidence that fibroblasts derive from epithelium during tissue fibrosis. *J Clin Invest*. 2002;110(3):341-350. <https://doi.org/10.1172/JCI15518>
44. Kojima Y, Acar A, Eaton EN et al. Autocrine TGF-β and stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) signaling drives the evolution of tumor-promoting mammary stromal myofibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(46):20009-20014. <https://doi.org/10.1073/pnas.1013805107>
45. Arcucci A, Ruocco MR, Granato G et al. Cancer: An Oxidative Crosstalk between Solid Tumor Cells and Cancer Associated Fibroblasts. *BioMed Research International*. 2016;2016:1-7. <https://doi.org/10.1155/2016/4502846>
46. De Wever O, Demetter P, Mareel M et al. Stromal myofibroblasts are drivers of invasive cancer growth. *Int J Cancer*. 2008;123(10):2229-2238. <https://doi.org/10.1002/ijc.23925>
47. Zeltz C, Primac I, Erusappan P et al. Cancer-associated fibroblasts in desmoplastic tumors: emerging role of integrins. *Seminars in Cancer Biology*. 2020;62:166-181. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.08.004>
48. Gaggioli C, Hooper S, Hidalgo-Carcedo C et al. Fibroblast-led collective invasion of carcinoma cells with differing roles for RhoGTPases in leading and following cells. *Nat Cell Biol*. 2007;9(12):1392-1400. <https://doi.org/10.1038/ncb1658>
49. Cui Q, Wang B, Li K et al. Upregulating MMP-1 in carcinoma-associated fibroblasts reduces the efficacy of Taxotere on breast cancer synergized by Collagen IV. *Oncol Lett*. 2018. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9092>
50. Chen W, Tang T, Eastham-Anderson J et al. Canonical hedgehog signaling augments tumor angiogenesis by induction of VEGF-A in stromal perivascular cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(23):9589-9594. <https://doi.org/10.1073/pnas.1017945108>
51. Zhao H, Yang L, Baddour J et al. Tumor microenvironment derived exosomes pleiotropically modulate cancer cell metabolism. *eLife*;5:e10250. <https://doi.org/10.7554/eLife.10250>
52. Labernadie A, Kato T, Brugués A et al. A mechanically active heterotypic E-cadherin/N-cadherin adhesion enables fibroblasts to drive cancer cell invasion. *Nat Cell Biol*. 2017;19(3):224-237. <https://doi.org/10.1038/ncb3478>
53. Roberts EW, Deonaraine A, Jones JO et al. Depletion of stromal cells expressing fibroblast activation protein-a from skeletal muscle and bone marrow results in cachexia and anemia. *Journal of Experimental Medicine*. 2013;210(6):1137-11351. <https://doi.org/10.1084/jem.20122344>
54. Kraman M, Bambrough PJ, Arnold JN et al. Suppression of Antitumor Immunity by Stromal Cells Expressing Fibroblast Activation Protein-a. *Science*. 2010;330(6005):827-830. <https://doi.org/10.1126/science.1195300>
55. Neri S, Ishii G, Hashimoto H et al. Podoplanin-expressing cancer-associated fibroblasts lead and enhance the local invasion of cancer cells in lung adenocarcinoma: PDPN-CAFs lead and enhance cancer cell invasion. *Int J Cancer*. 2015;137(4):784-796. <https://doi.org/10.1002/ijc.29464>

56. Yamamoto Y, Kasashima H, Fukui Y et al. The heterogeneity of cancer-associated fibroblast subpopulations: Their origins, biomarkers, and roles in the tumor microenvironment. *Cancer Science*. 2023;114(1):16-24. <https://doi.org/10.1111/cas.15609>
57. Miyai Y, Esaki N, Takahashi M et al. Cancer-associated fibroblasts that restrain cancer progression: Hypotheses and perspectives. *Cancer Sci*. 2020;111(4):1047-1057. <https://doi.org/10.1111/cas.14346>
58. Mizutani Y, Kobayashi H, Iida T et al. Meflin-Positive Cancer-Associated Fibroblasts Inhibit Pancreatic Carcinogenesis. *Cancer Research*. 2019;79(20):5367-5381. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-0454>
59. Paulsson J, Micke P. Prognostic relevance of cancer-associated fibroblasts in human cancer. *Seminars in Cancer Biology*. 2014;25:61-68. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2014.02.006>
60. Richardson AM, Havel LS, Koyen AE et al. Vimentin Is Required for Lung Adenocarcinoma Metastasis via Heterotypic Tumor Cell–Cancer-Associated Fibroblast Interactions during Collective Invasion. *Clinical Cancer Research*. 2018;24(2):420-432. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-1776>
61. O'Connell JT, Sugimoto H, Cooke VG et al. VEGF-A and Tenascin-C produced by S100A4 + stromal cells are important for metastatic colonization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(38):16002-16007. <https://doi.org/10.1073/pnas.1109493108>
62. Yang X, Lin Y, Shi Y et al. FAP Promotes Immunosuppression by Cancer-Associated Fibroblasts in the Tumor Microenvironment via STAT3–CCL2 Signaling. *Cancer Research*. 2016;76(14):4124-4135. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-2973>
63. Hu G, Wang S, Xu F et al. Tumor-Infiltrating Podoplanin+ Fibroblasts Predict Worse Outcome in Solid Tumors. *Cell Physiol Biochem*. 2018;51(3):1041-1050. <https://doi.org/10.1159/000495484>
64. Tamma R, Guidolin D, Annese T et al. Spatial distribution of mast cells and macrophages around tumor glands in human breast ductal carcinoma. *Experimental Cell Research*. 2017;359(1):179-184. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.07.033>
65. Meyer N, Zenclussen AC. Mast cells–Good guys with a bad image? *Am J Reprod Immunol*. 2018;80(4):e13002. <https://doi.org/10.1111/aji.13002>
66. Komi DEA, Redegeld FA. Role of Mast Cells in Shaping the Tumor Microenvironment. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2020;58(3):313-325. <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08753-w>
67. Hempel HA, Cuka NS, Kulac I et al. Low Intratumoral Mast Cells Are Associated with a Higher Risk of Prostate Cancer Recurrence: Mast Cells and Prostate Cancer Recurrence. *Prostate*. 2017;77(4):412-424. <https://doi.org/10.1002/pros.23280>
68. De Palma M, Bizziato D, Petrova TV. Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2017;17(8):457-474. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.51>
69. Mnihovich MV, Ternov MM, Miglyas VG. Predrak i rak molochnoy zhelezy: svetovaya i elektronnomikroskopicheskaya otsenka ekstratsel'nyulyarnogo matriksa, angiogeneza i kletchnogo mikrookruzheniya. *Patologiya*. 2011;8(1):36-41. In Russian
70. Cheng S, Li Z, Gao R et al. A pan-cancer single-cell transcriptional atlas of tumor infiltrating myeloid cells. *Cell*. 2021;184(3):792-809.e23. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.010>
71. Pittet MJ, Michielin O, Migliorini D. Clinical relevance of tumour-associated macrophages. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19(6):402-421. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1078705>
72. Jayasingam SD, Citartan M, Thang TH et al. Evaluating the Polarization of Tumor-Associated Macrophages Into M1 and M2 Phenotypes in Human Cancer Tissue: Technicalities and Challenges in Routine Clinical Practice. *Front Oncol*. 2020;9:1512. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01512>
73. Yang L, Zhang Y. Tumor-associated macrophages: from basic research to clinical application. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):58. <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0430-2>
74. Chen Y, Tan W, Wang C. Tumor-associated macrophage-derived cytokines enhance cancer stem-like characteristics through epithelial-mesenchymal transition. *OTT*. 2018;11:3817-2386. <https://doi.org/10.2147/OTT.S168317>
75. Erin N, Grahovac J, Brozovic A et al. Tumor microenvironment and epithelial mesenchymal transition as targets to overcome tumor multidrug resistance. *Drug Resistance Updates*. 2020;53:100715. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2020.100715>
76. Ireland L, Santos A, Campbell F et al. Blockade of insulin-like growth factors increases efficacy of paclitaxel in metastatic breast cancer. *Oncogene*. 2018;37(15):2022-2036. <https://doi.org/10.1038/s41388-017-0115-x>
77. Lee YS, Radford KJ. The role of dendritic cells in cancer. B: *International Review of Cell and Molecular Biology*. Amsterdam: Elsevier, 2019.- P. 123-178. <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2019.07.006>
78. Wu, Saxena, Awaji, Singh. Tumor-Associated Neutrophils in Cancer: Going Pro. *Cancers*. 2019;11(4):564. <https://doi.org/10.3390/cancers11040564>
79. Galdiero MR, Bonavita E, Barajon I et al. Tumor associated macrophages and neutrophils in cancer. *Immunobiology*. 2013;218(11):1402-1410. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2013.06.003>
80. Jabłońska-Trypuć A, Matejczyk M, Rosochacki S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2016;31(suppl1):177-183. <https://doi.org/10.3109/14756366.2016.1161620>
81. Ku HC, Cheng CF. Role of adipocyte browning in prostate and breast tumor microenvironment. *Tzu Chi Med J*. 2022;34(4):359. https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_62_22
82. Camarda R, Williams J, Malkov S et al. Tumor cell-adipocyte gap junctions activate lipolysis in breast cancer. *Cancer Biology*. *BioRxiv*.2018. <https://doi.org/10.1101/277939>
83. Wu Q, Li B, Li Z et al. Cancer-associated adipocytes: key players in breast cancer progression. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1):95. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0778-6>
84. Schaaf MB, Garg AD, Agostinis P. Defining the role of the tumor vasculature in antitumor immunity and immunotherapy. *Cell Death Dis*. 2018;9(2):115. <https://doi.org/10.1038/s41419-017-0061-0>
85. López-Soto A, Gonzalez S, Smyth MJ et al. Control of Metastasis by NK Cells. *Cancer Cell*. 2017;32(2):135-154. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.06.009>
86. Rastogi I, Jeon D, Moseman JE et al. Role of B cells as antigen presenting cells. *Front Immunol*. 2022;13:954936. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.954936>
87. Ghosh D, Jiang W, Mukhopadhyay D et al. New insights into B cells as antigen presenting cells. *Current Opinion in Immunology*. 2021;70:129-137. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2021.06.003>
88. Kuroda H, Jamiyan T, Yamaguchi R et al. Tumor microenvironment in triple-negative breast cancer: the correlation of tumor-associated macrophages and tumor-infiltrating lymphocytes. *Clin Transl Oncol*. 2021;23(12):2513-2525. <https://doi.org/10.1007/s12094-021-02652-3>
89. Catalán D, Mansilla MA, Ferrier A et al. Immunosuppressive Mechanisms of Regulatory B Cells. *Front Immunol*. 2021;12:611795. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.611795>
90. Dees S, Ganesan R, Singh S et al. Regulatory T cell targeting in cancer: Emerging strategies in immunotherapy. *Eur J Immunol*. 2021;51(2):280-291. <https://doi.org/10.1002/eji.202048992>
91. Hsu YL, Yen MC, Chang WA et al. CXCL17-derived CD11b+Gr-1+ myeloid-derived suppressor cells contribute to lung metastasis of breast cancer through platelet-derived growth factor-BB. *Breast Cancer Res*. 2019;21(1):23. <https://doi.org/10.1186/s13058-019-1114-3>

92. Sasidharan Nair V, Saleh R, Toor SM et al. Transcriptomic profiling disclosed the role of DNA methylation and histone modifications in tumor-infiltrating myeloid-derived suppressor cell subsets in colorectal cancer. *Clin Epigenet.* 2020;12(1):13. <https://doi.org/10.1186/s13148-020-0808-9>
93. Bonowicz K, Mikolajczyk K, Faisal I et al. Mechanism of Extracellular Vesicle Secretion Associated with TGF- β -Dependent Inflammatory Response in the Tumor Microenvironment. *IJMS.* 2022;23(23):15335. <https://doi.org/10.3390/ijms232315335>
94. Ansell SM, Vonderheide RH. Cellular Composition of the Tumor Microenvironment. *American Society of Clinical Oncology Educational Book.* 2013;(33):e91-7. https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2013.33.e91
95. Hu Y, Qi W, Sun L et al. Effect of TGF- β 1 on blood CD4+CD25high regulatory T cell proliferation and Foxp3 expression during non-small cell lung cancer blood metastasis. *Exp Ther Med.* 2018;16(2):1403-1410. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6306>
96. Draganov D, Han Z, Rana A et al. Ivermectin converts cold tumors hot and synergizes with immune checkpoint blockade for treatment of breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2021;7(1):22. <https://doi.org/10.1038/s41523-021-00229-5>
97. 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):228-241. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.215>
98. Ding JH, Xiao Y, Zhao S et al. Integrated analysis reveals the molecular features of fibrosis in triple-negative breast cancer. *Molecular Therapy - Oncolytics.* 2022;24:624-635. <https://doi.org/10.1016/j.omto.2022.02.003>
99. Salgado R, Denkert C, Demaria S et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Annals of Oncology.* 2015;26(2):259-271. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl450>
100. Li JJ, Tsang JY, Tse GM. Tumor Microenvironment in Breast Cancer - Updates on Therapeutic Implications and Pathologic Assessment. *Cancers.* 2021;13(16):4233. <https://doi.org/10.3390/cancers13164233>
101. Mir MA. Role of Tumor Microenvironment in Breast Cancer and Targeted Therapies. 1 ed. Amsterdam: Academic Press, 2022.- 275pp. <https://doi.org/10.1016/C2022-0-00074-X>
102. Beguinot M, Dauplat MM, Kwiatkowski F et al. Analysis of tumour-infiltrating lymphocytes reveals two new biologically different subgroups of breast ductal carcinoma in situ. *BMC Cancer.* 2018;18(1):129. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4013-6>
103. Bhatia JK, Chaudhary T, Boruah D et al. Study of angiogenesis in invasive breast carcinoma by morphometry and immunohistochemistry. *Medical Journal Armed Forces India.* 2022;78(3):345-354. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2021.10.013>
104. Monneur A, Gonçalves A, Bertucci F. Expression de PD-L1 et inhibiteurs de la voie PD-1/PD-L1 dans le cancer du sein. *Bulletin du Cancer.* 2018;105(3):263-274. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.11.012>
105. Wang B, Liu J, Han Y et al. The Presence of Tertiary Lymphoid Structures Provides New Insight Into the Clinicopathological Features and Prognosis of Patients With Breast Cancer. *Front Immunol.* 2022;13:868155. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.868155>
106. Mohammed ZMA, Going JJ, Edwards J et al. The relationship between lymphocyte subsets and clinico-pathological determinants of survival in patients with primary operable invasive ductal breast cancer. *Br J Cancer.* 2013;109(6):1676-1684. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.493>
107. Karancsi Z, Hagenaars SC, Németh K et al. Tumour-stroma ratio (TSR) in breast cancer: comparison of scoring core biopsies versus resection specimens. *Virchows Arch.* 2023. <https://doi.org/10.1007/s00428-023-03555-0>
108. Hagenaars SC, Vangangel KMH, Van Pelt GW, et al. Standardization of the tumor-stroma ratio scoring method for breast cancer research. *Breast Cancer Res Treat.* 2022;193(3):545-553. <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06587-3>
109. Mesker WE, Junggeburst JMC, Szuhai K et al. The Carcinoma-Stromal Ratio of Colon Carcinoma Is an Independent Factor for Survival Compared to Lymph Node Status and Tumor Stage. *Analytical Cellular Pathology.* 2007;29(5):387-398. <https://doi.org/10.1155/2007/175276>
110. Öztürk Ç, Okcu O, Şen B et al. An easy and practical prognostic parameter: tumor-stroma ratio in Luminal, Her2, and triple-negative breast cancers. *Rev Assoc Med Bras.* 2022;68(2):227-233. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20210979>
111. Baxi V, Edwards R, Montalto M et al. Digital pathology and artificial intelligence in translational medicine and clinical practice. *Modern Pathology.* 2022;35(1):23-32. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00919-2>

Авторы заявляют об отсутствии каких-либо конфликтов интересов при планировании, выполнении, финансировании и использовании результатов настоящего исследования

The authors declare that they have no any conflicts of interest in the planning, implementation, financing and use of the results of this study

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мнихович Максим Валерьевич, кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник центральной патологоанатомической лаборатории, Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Россия; e-mail: mnichmaxim@yandex.ru

Ахсанова Полина Алексеевна, студентка, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия; e-mail: doc.polina.tarasova@gmail.com

Безуглова Татьяна Васильевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник центральной патологоанатомической лаборатории, заместитель директора по научной работе, Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Россия; e-mail: bezuglovat@mail.ru

Ерофеева Людмила Михайловна, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник центральной патологоанатомической лаборатории, Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Россия; e-mail: gystology@mail.ru

Ширипенко Иван Александрович, студент Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия; лаборант

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Maxim V. Mnikhovich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Leading Researcher of the Central Pathology Laboratory of the Academician Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia; e-mail: mnichmaxim@yandex.ru

Polina A. Akhsanova, Studentin of the Russian Peoples Friendship University, Moscow, Russia; e-mail: doc.polina.tarasova@gmail.com

Tat'yana V. Bezuglova, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of the Central Pathology Laboratory, Deputy Director at Science Activity of the Academician Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia; e-mail: bezuglovat@mail.ru

Lyudmila M. Erofeeva, Doctor of Biological Sciences, Professor, Leading Researcher of the Central Pathology Laboratory of the Academician Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia; e-mail: gystology@mail.ru

Ivan A. Shiripenko, Student of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; Laboratory Assistant-Researcher of the Central Pathology Laboratory of the Academician Petrovsky National Research Centre of

исследователь центральной патологоанатомической лаборатории Российского научного центра хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Россия;
e-mail: hikkiwahikki@gmail.com

Сидорова Ольга Александровна, студентка, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия;
e-mail: sidela25@yandex.ru

Лозина Милена Владиславовна, инженер-исследователь музейно-коллекционной группы, Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Россия;
e-mail: puzar.mila@yandex.ru

Дронова Марина Васильевна, врач судебно-медицинский эксперт, старший преподаватель кафедры медицинских дисциплин и безопасности жизнедеятельности, Елецкий государственный университет имени И.А. Бунина, Елец, Россия;
e-mail: m_dronova@mail.ru

Surgery,
Moscow,
Russia;
e-mail: hikkiwahikki@gmail.com

Ol'ga A. Sidorova, Studentin of the Pirogov Russian National Research Medical University,
Moscow, Russia;
e-mail: sidela25@yandex.ru

Milena V. Lozina, Research Engineer of the Museum and Collection Group of the Academician Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia;
e-mail: puzar.mila@yandex.ru

Marina V. Dronova, Forensic Medicine Expert, Senior Lecturer of the Department of Medical Disciplines and Life Safety, Bunin Yelets State University,
Yelets, Russia;
e-mail: m_dronova@mail.ru