

УДК 616-006.6-085.277.3:577.12  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-171-182>

## Динамические изменения опухолевого микроокружения под влиянием эстрадиола как диагностический критерий и мишень лекарственной терапии рака

Стукань А.И.<sup>1,2</sup>, Горяинова А.Ю.<sup>1,2</sup>, Мещеряков А.А.<sup>3</sup>, Порханов В.А.<sup>2,4</sup>,  
Мурашко Р.А.<sup>1,2</sup>, Шаров С.В.<sup>1,2</sup>, Бодня В.Н.<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup> Клинический онкологический диспансер (КОД) № 1  
Россия, 350040, г. Краснодар, ул. Димитрова, 146

<sup>2</sup> Кубанский государственный медицинский университет (КубГМУ)  
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4

<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина  
Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23

<sup>4</sup> Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 (НИИ – ККБ № 1) им. проф. С.В. Очаповского  
Россия, 350086, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167

### РЕЗЮМЕ

Активация сигнального пути эстрогенового рецептора-альфа (ЭР-α) является значимым фактором в инициации канцерогенеза при различных типах опухолей ввиду геномных и негеномных эффектов эстрадиола в опухолевых клетках. Тем не менее данные об экспрессии ЭР-α и ароматазы на стромальных и иммунных клетках в микроокружении опухоли (МО) говорят о дополнительном механизме, с помощью которого эстрогены повышают злокачественность опухоли. Появляется все больше доказательств того, что МО способно влиять на опухолевый иммунитет, повышая иммунный ответ или снижая иммунореактивность.

Доказано немаловажное значение роли эстрогена и ЭР-сигнального пути в реакции микроокружения опухоли при раке различных локализаций, не только классических гормонально-зависимых опухолей. Однако клиническая эффективность блокирования влияния эстрогена на рост опухолевых клеток доказана в основном при раке женской репродуктивной системы. При этом весьма интересны данные о значимой роли микроокружения опухоли в развитии резистентности к эндокринотерапии рака молочной железы.

Несмотря на возможности стандартной терапии, более углубленное изучение роли различных компонентов МО в эволюции опухоли, создании ниши микрометастазов, а также в ответе на терапию может привести к появлению новых стратегий лечения рака. Также необходимо изучить возможности преодоления иммуносупрессивного влияния сигнального пути рецептора эстрогена на МО с целью увеличения показателей выживаемости больных гормонально-зависимыми опухолями, в частности раком молочной железы.

**Ключевые слова:** экспрессия рецептора эстрогена, микроокружение опухоли, опухоль-ассоциированные фибробласты, Т-лимфоциты, опухоль-ассоциированные макрофаги

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

✉ Стукань Анастасия Игоревна, e-mail: jolie86@bk.ru

**Для цитирования:** Стукань А.И., Горяинова А.Ю., Мещеряков А.А., Порханов В.А., Мурашко Р.А., Шаров С.В., Бодня В.Н. Динамические изменения опухолевого микроокружения под влиянием эстрадиола как диагностический критерий и мишень лекарственной терапии рака. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(1):171–182. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-171-182>.

## Dynamic changes in the tumor microenvironment under the effect of estradiol as a diagnostic tool and target for targeted cancer therapy

Stukan A.I.<sup>1,2</sup>, Goryainova A.Yu.<sup>1,2</sup>, Meshcheryakov A.A.<sup>3</sup>, Porkhanov V.A.<sup>2,4</sup>, Murashko R.A.<sup>1,2</sup>, Sharov S.V.<sup>1,2</sup>, Bodnya V.N.<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup> *Clinical Oncology Dispensary No. 1  
146, Dimitrova Str., Krasnodar, 350040, Russian Federation*

<sup>2</sup> *Kuban State Medical University  
4, Mitrofana Sedina Str., Krasnodar, 350063, Russian Federation*

<sup>3</sup> *N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center  
23, Kashirskoye Highway, Moscow, 115478, Russian Federation*

<sup>4</sup> *Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1  
167, 1 Maya Str., Krasnodar, 350086, Russian Federation*

### ABSTRACT

Activation of the estrogen receptor- $\alpha$  (ER- $\alpha$ ) signaling pathway is a significant factor in the initiation of carcinogenesis in various types of tumors due to the genomic and non-genomic effects of estradiol in cancer cells. However, data on the expression of ER- $\alpha$  and aromatase on stromal and immune cells in the tumor microenvironment (TME) point to an additional mechanism by which estrogens increase tumor malignancy. There is growing evidence that TME can affect tumor immunity by increasing the immune response or reducing immunoreactivity.

The important role of estrogen and the estrogen receptor signaling pathway in the response of the tumor microenvironment in cancer of various localizations, not only classical hormone-dependent cancers, has been proven. However, the clinical effectiveness of blocking the effect of estrogen on tumor growth has been primarily shown in cancer of the female reproductive system. At the same time, data on the significant role of TME in the development of endocrinotherapy resistance in breast cancer treatment are of great interest.

Despite the possibilities of standard therapy, a more in-depth study on the role of various TME components in cancer evolution, creation of a micrometastatic niche, as well as in the response to therapy may result in development of new strategies for cancer treatment. It is also necessary to study the possibilities of overcoming the immunosuppressive effect of the estrogen receptor signaling pathway on TME in order to increase the survival rates in patients with hormone-dependent cancers, particularly, breast cancer.

**Keywords:** estrogen receptor expression, tumor microenvironment, review, tumor-associated fibroblasts, T-lymphocytes, tumor-associated macrophages

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The authors state that they received no funding for the study.

**For citation:** Stukan A.I., Goryainova A.Yu., Meshcheryakov A.A., Porkhanov V.A., Murashko R.A., Sharov S.V., Bodnya V.N. Dynamic changes in the tumor microenvironment under the effect of estradiol as a diagnostic tool and target for targeted cancer therapy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):171–182. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-1-171-182>.

## ВВЕДЕНИЕ

Эстрогеновый рецептор альфа (ЭР- $\alpha$ ) является транскрипционным фактором, регулирующим клеточную пролиферацию, миграцию и выживание клеток. В молочной железе ЭР- $\alpha$  контролирует процессы развития и играет ключевую роль в опухолевом росте, активируясь 17- $\beta$ -эстрадиолом (E2). Механизм активации сигнального пути эстрогена основан на димеризации ЭР, расположенных в ядре, при взаимодействии со стероидом. В ядре димеризованные ЭР связываются с эстроген-чувствительными элементами в промоторных регионах генов-мишеней, регулируя их транскрипцию [1].

В контексте изучения классических гормонально зависимых опухолей в настоящее время как прогностический и предиктивный маркер экспрессия ЭР оценивается только на опухолевых клетках. Соответственно, и эффективность блокирования ЭР-зависимого сигнального механизма анализируется с позиций снижения пролиферативной активности пула злокачественных клеток. Так, для эстроген-положительного рака молочной железы (РМЖ) эндокринотерапия является наиболее эффективным способом лечения. Однако его эффективность ограничена первичной и приобретенной резистентностью опухоли. Безусловно, резистентность может быть связана потерей экспрессии ЭР, которая наблюдается у 15–20% больных при прогрессировании заболевания. Однако мутации и амплификации ЭР считаются редким явлением в первичной опухоли и выявляются только в 0,5 и в 2,6% случаев люминальных подтипов РМЖ соответственно. Но уже в метастатических очагах мутации ЭР, в частности в лиганд-связывающем домене рецептора, отмечены примерно в 20% случаев [2].

Установлено, что возникновение резистентности также может провоцировать динамические изменения в микроокружении опухоли. Накоплено немало данных о значимой роли компонентов микроокружения опухоли (МО) в ответе на терапию, возникновении резистентности и прогрессировании злокачественного процесса. Взаимодействие между опухоль-ассоциированными фибробластами (ОАФ), адипоцитами, иммунными клетками, эндотелиальными клетками, пероцитами, экстрацеллюлярным матриксом и растворимыми факторами приводит к эволюции опухоли и прогрессированию заболевания. По этой причине в настоящее время пристальное внимание уделяется именно роли микроокружения опухоли в прогрессии злокачественного процесса и в ответе опухолевой стромы на лекарственную терапию при различных опухолях [3–6]. Механизмы резистентности, не зависящие от опухолевых клеток,

изучены на мышинных моделях РМЖ. При этом обнаружено, что эстрадиол способствует росту опухолевых клеток без экспрессии ЭР- $\alpha$  за счет активации стромальных эстрогеновых рецепторов [7].

## СТРОМАЛЬНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ОПУХОЛИ КАК НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ УЧАСТНИКИ В РЕАЛИЗАЦИИ ЭФФЕКТОВ ЭР-СИГНАЛЬНОГО МЕХАНИЗМА

### Опухоль-ассоциированные фибробласты

Опухоль-ассоциированные фибробласты являются наиболее многочисленными клетками опухолевой стромы. Они выступают паракринным источником хемокинов, растворимых факторов-активаторов сигнальных путей, вовлеченных в выживание раковой клетки, инвазивность и метастазирование [8]. При РМЖ на ОАФ обнаружена экспрессия ЭР, и под влиянием эстрадиола они секретируют факторы роста, ангиогенеза, иммунорегулирующие и проинвазивные растворимые факторы. Установлено, что растворимые факторы кондиционированной среды ОАФ индуцируют резистентность к тамоксифену на моделях мышей при ЭР-положительных раках. Это может быть следствием секреции ОАФ факторов роста, протеаз и активации сигнального пути интегрина  $\beta 1$  на фоне эндокринотерапии [9].

Несмотря на схожий уровень экспрессии ЭР на нормальных фибробластах и ОАФ, E2-чувствительные гены и LRH-1 (liver receptor homolog-1) гиперактивны именно в ОАФ [8]. *LRH-1* является таргетным геном для E2 и регулятором транскрипции гена ароматазы (*CYP19A1*) [10]. Ароматаза коэкспрессирована на клетках РМЖ совместно с LRH-1, что свидетельствует о паракринном механизме синтеза E2 и роли МО в эстроген-опосредованном онкогенезе при РМЖ. Эндометриальные ОАФ также экспрессируют ЭР и могут промотировать опухолевую пролиферацию при сокультивировании с человеческими эндометриальными раковыми клетками. Они индуцируют *in vitro* пролиферацию опухолевых клеток частично путем активации PI3K- и MAPK-сигнальных взаимодействий, которые при РМЖ и РЛ регулируются ЭР-зависимым сигналом [1].

При изучении человеческих ОАФ, культивированных совместно с клеточными линиями РМЖ MCF-7, идентифицированы две субпопуляции ОАФ на основании различной экспрессии CD146 в опухоли РМЖ. ОАФ без экспрессии CD146 ингибируют экспрессию ЭР на клеточных линиях MCF-7, уменьшают чувствительность к эстрогену и повышают резистентность к тамоксифену. Присутствие CD146+ ОАФ стимулировало экспрессию ЭР, поддерживало

эстроген-зависимую пролиферацию и чувствительность к тамоксифену. Кондиционированная среда CD146+ ОАФ возвращала чувствительность к тамоксифену резистентных к нему клеток РМЖ. Профиль экспрессии генов больных РМЖ с наличием CD146+ ОАФ коррелировал со снижением частоты клинического ответа и худшим прогнозом [11].

М.М. Morgan и соавт. при совместном культивировании клеток линии MCF-7 с человеческими фибробластами молочной железы в трехмерной модели показали повышение активации ЭР-сигнального механизма в присутствии 17- $\beta$ -эстрадиола. Добавление фибробластов увеличивало скорость пролиферации и вызывало эстроген-индуцированную гиперплазию, что объяснялось отменой апоптоза при сокультивировании [12]. По другим данным, кожные фибробласты и костномозговые мезенхимальные стволовые клетки также влияли на регуляцию ЭР-сигнального пути в клетках линий MCF-7 и T47D [10, 13]. В первом случае авторы показали, что ОАФ вызывает резистентность к тамоксифену путем увеличения митохондриальной активности в клетках РМЖ. Во втором случае к снижению активности сигнального пути ЭР в клетках MCF-7 и T47D приводит паракринный стромальный сигнальный механизм. Механизмом резистентности к эндокринотерапии выступает трансфер экзосом из стромальных клеток в клетки РМЖ. Трансфер микровезикул, содержащих микроРНК OncomiR-221 из ОАФ, в клетку РМЖ индуцирует экспансию раковых стволовых клеток с повышенной способностью к самообновлению и резистентностью к эндокринной терапии. Ранее было показано, что тамоксифен приводит к повышению количества раковых стволовых клеток РСК при РМЖ на мышинных, человеческих моделях РМЖ и в первичной опухоли пациента.

Немаловажным остается вопрос различного происхождения люминального и базальноподобного типа опухолей РМЖ. Предполагается высокая степень пластичности между этими типами опухолей. Превращение люминального или базальноподобного рака друг в друга под влиянием микроокружения продемонстрировано *in vitro*, что говорит о родстве прогениторной клетки [14]. Важными факторами, модулирующими молекулярный тип опухоли и ответ на антиэстрогенную терапию, являются рецепторы PDGF и их лиганды. Установлено, что тромбоцитарный фактор роста (PDGF-CC) является независимым прогностическим маркером плохой выживаемости при РМЖ.

На примере ксенографтов трижды негативного РМЖ клеточных линий MDA-MB-231, ортотопически инокулированных в иммунодефицитную мышь,

показано повышение экспрессии ЭР- $\alpha$  при снижении активности или ингибировании с наличием ответа на тамоксифен. Рецепторы PDGFR- $\alpha$  и PDGFR- $\beta$  экспрессированы на ОАФ всех анализируемых опухолей, что свидетельствует о паракринном типе сигнального механизма PDGF-CC от эпителия к строме. ОАФ в ответ на активацию сигнального каскада PDGF-CC секретируют молекулы HGF, IGFBP3 и STC1, индуцирующие образование люминального фенотипа РМЖ [15, 16]. Таким образом, ОАФ действуют как детерминанты молекулярного подтипа РМЖ и представляют собой перспективную мишень терапии, которая модулирует опухолевый эпителиальный компонент [15].

### Миелоидные стромальные клетки

Миелоидные стромальные клетки (MDSC) являются важным компонентом МО, влияя на иммунную толерогенность и промотируя развитие опухоли [17]. Экспрессия ЭР- $\alpha$  также выявлена на MDSCs опухоли, костного мозга и периферической крови при раке яичников. На мышинной модели E2-зависимого РЯ овариэктомия приводила к увеличению общей выживаемости. При этом E2 вызывал опухолевую прогрессию и снижал эффект овариэктомии. Этот эффект наблюдался лишь при нормальном иммунном статусе. Однако у иммунодефицитной мыши не было преимущества от проведения овариэктомии ввиду отсутствия инфильтрации опухоли Т-клетками.

Таким образом, установлено, что противоопухолевый эффект устранения влияния E2 реализуется путем модуляции приобретенного иммунитета. При назначении E2 снижалось количество Т-хелперов и Т-цитотоксических лимфоцитов, но повышалось количество MDSCs в селезенке и опухолевой нише. При этом иммуносупрессивная активность гранулоцитарных MDSCs была повышена. На мышинной модели рака яичников при воздействии E2 в перитонеальной полости повышалась активация STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) – сигнального механизма, регулятора дифференцировки и развития миелоидных клеток, путем транскрипционной регуляции JAK2 и SRC. Похожие данные были получены на мышинной модели рака легкого и РМЖ. В условиях стимуляции E2 опухолевый рост прекращался при влиянии на MDSC при воздействии антител к Gr1 [18].

### Экстрацеллюлярный матрикс

Значимым компонентом опухолевой ткани является экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ), который играет важную роль в опухолевой прогрессии и резистентности к терапии при различных типах рака, включая РМЖ. Установлено, что опухоль представ-

ляет собой незаживающую рану, поскольку микроокружение хозяина получает сигналы к репарации ткани путем образования фиброзной ткани. Прогрессирование РМЖ сопровождается изменениями в строении и появлении ригидности. В нормальной молочной железе базальная мембрана отчетливо отделяет эпителиальный компонент от стромы. Главными составляющими базальной мембраны являются ламинин, коллаген 4-го типа, фибронектин и энтактин, которые продуцируются эпителием, эндотелием и стромальными клетками. Интерстициальный ЭЦМ состоит из фибрилл коллагена, фибронектина, гликопротеинов и протеогликанов [19].

Биохимические характеристики матрикса позволяют модулировать клеточный ответ на различные растворимые факторы – гормоны, полипептидные ростовые факторы и хемокины. При малигнизации ткань молочной железы приобретает жесткость, что обусловлено изменением биохимических свойств матрикса. Ремоделирование ЭЦМ включает непрерывный синтез протеинов матрикса, их соединение, взаимодействие и расщепление протеазами. Это приводит к накоплению жесткости ЭЦМ, которая является следствием повышенного отложения коллагена, как результат экспрессии фермента лизил-оксидазы (LOX), и параллельной ориентации нитей коллагена [1]. Реорганизация коллагена в тонкие, линейно ориентированные нити коррелирует с опухолевой прогрессией и клиническим исходом, а повышенная жесткость ЭЦМ может также быть причиной образования определенных типов рака [20].

В работе M.P. Jansen и соавт. была показана ассоциация кластера генов ЭЦМ с прогрессией ЭР-положительных опухолей больных РМЖ, принимающих тамоксифен. Авторы проанализировали 112 ЭР-положительных опухолей больных местнораспространенным РМЖ и выявили типы ответов на терапию тамоксифеном. Отмечены различия в экспрессии 91-го гена между чувствительными к тамоксифену и резистентными опухолями. Гиперэкспрессия генов ЭЦМ – *TIMP3*, *FNI* (fibronectin 1), *LOX*, *COL1A1* (collagen type 1 alpha 1 chain), *SPARC* и *TNC* (tenascin C) – во всех случаях была ассоциирована с прогрессированием [21].

Другое исследование было сфокусировано на этих шести генах и изучило 1 286 опухолевых образцов. Уровень экспрессии мРНК был ассоциирован с эволюцией заболевания. Результаты показали, что высокий уровень экспрессии *FNI*, *LOX* и *SPARC* ассоциирован с низкими показателями безметастатической выживаемости больных, получивших адъювантную системную терапию [22]. В исследованиях отмечено, что фибронектин связан с прогрессиру-

нием заболевания при РМЖ. На клеточных культурах РМЖ фибронектин приводил к резистентности к эндокринотерапии путем связывания с интегрином b1. Обнаружено, что при контакте с фибронектином активность ЭР-α не снижается после 1 ч воздействия эстрадиолом. Эстрадиол индуцирует эндоцитоз в клетках РМЖ, а ЭР-α клеточной мембраны в виде эндосом направляется к ядру. Ингибирование эндоцитоза фармакологически или с помощью генной терапии приводило к ингибированию транскрипционной активности ЭР.

Таким образом, в присутствии фибронектина ЭР-α подвергается эндоцитозу и возвращается обратно на поверхность клетки интегрином b1. В этих условиях нет колокализации ЭР-α с лизосомальным компонентом, поэтому очевидно, что взаимодействие интегрин b1 с фибронектином определяет судьбу ЭР и ответ на тамоксифен. Таким образом, ЭЦМ напрямую регулирует влияние сигнального механизма эстрогена на клетки РМЖ [23].

## ВЛИЯНИЕ ЭР-СИГНАЛЬНОГО МЕХАНИЗМА НА ВОСПАЛИТЕЛЬНУЮ РЕАКЦИЮ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ МИКРООКРУЖЕНИЯ ОПУХОЛИ

Многочисленные исследования подтвердили значимую роль хронического воспаления в опухолевом прогрессировании. Известно, что МО продуцирует цитокины, активирующие протуморогенные пути пролиферации, приводящие к иммунному уклонению и метастазированию. Провоспалительный цитокин интерлейкина (IL) 6 увеличивает опухолевой рост и инвазивность ЭР-положительного РМЖ. Локальные ОАФ выступают паракринными источниками IL-6, запуская активацию STAT3 и пролиферацию ЭР-положительных опухолевых клеток *in vitro* и *in vivo* [24].

Цитокин фактора некроза опухоли (TNF) регулирует экспрессию генов, ассоциированных с метастатическим фенотипом ЭР-положительного РМЖ, повышает экспрессию ароматазы в культивируемых человеческих стромальных жировых клетках. Также выявлена ассоциация между транскрипцией ароматазы и цитокинами TNF и IL-6 при РМЖ. Подобная корреляция наблюдалась между ароматазой и циклооксигеназой 2 (ЦОГ-2). ЦОГ-2 влияет на синтез простагландина E2 (PGE2), который вызывает повышение транскрипции ароматазы путем увеличения концентрации циклического аденозинмонофосфата при РМЖ [25].

Между экспрессией ЭР, TNF и NF-κB были выявлены значимые корреляции при РМЖ. Сигнальный путь NF-κB участвует в инициации опу-

холевого роста и воспаления. Активация NF- $\kappa$ B наблюдается при некоторых типах рака и ассоциирована с профилем цитокинов IL-6 и TNF. Связывание ДНК с NF- $\kappa$ B и активатором протеина-1 ассоциировано с резистентностью к антиэстрогенам на клеточных линиях ЭР-позитивного РМЖ и в образцах ткани [26]. Более того, воздействие E2 на мышиную модель рака легких, индуцированного табаком, увеличивало воспалительную реакцию через повышенную активацию сигнального пути NF- $\kappa$ B и экспрессию VEGF и IL-17A. Комбинация ингибитора ароматазы и нестероидных противовоспалительных средств максимально предотвращала канцерогенез легких у мышей, снижая активность STAT3- и MAPK-сигнальных путей, уровень циркулирующего IL-6 и экспрессии IL-17A. Таким образом, очевидна взаимосвязь сигнального пути E2 с регуляторами туморогенного воспаления. Это открывает перспективные стратегии лекарственной терапии рака путем дополнительного ингибирования сигнала E2 [27].

Известно, что инволюция ткани молочных желез после беременности и ожирение являются серьезными факторами риска, ассоциированными с воспалительным микроокружением опухоли и инициацией РМЖ. В случае беременности и последующей инволюции молочных желез после прекращения лактации повышается риск развития рака в течение 10 лет. Высокий риск РМЖ и плохой прогноз этого типа рака связаны с медиаторами воспаления, активными в процессе инволюции. Тем не менее статус экспрессии ЭР при этом не остается предметом дискуссий. В одних исследованиях установлена низкая частота встречаемости ЭР-позитивной опухоли при этом типе рака. Другие данные говорят о снижении рецепторов эстрогена и прогестерона ввиду высокой концентрации эстрогенов [28].

Известно, что в постменопаузальном периоде у женщин ожирение связано с повышенным риском развития ЭР-позитивного РМЖ, рака эндометрия, а также ассоциировано с резистентностью к тамоксифену. В результате повышается риск рецидива заболевания на фоне эндокринотерапии [29]. Это можно объяснить тем, что характерной чертой воспаления является привлечение макрофагов в жировую ткань. Адипоциты и макрофаги запускают активацию провоспалительного транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B. Степень инфильтрации макрофагами также ассоциирована с развитием резистентности к тамоксифену. Данные исследований предполагают, что опухоль-ассоциированные макрофаги (ОАМ) защищают раковые клетки от противоопухолевого иммунного ответа [30].

### Опухоль-ассоциированные макрофаги

Макрофаги, изолированные от человека и мыши, способны супрессировать Т-клеточный ответ *in vitro*, а удаление макрофагов ведет к повышению количества CD8+ Т-клеток на модели РМЖ при воздействии химиотерапии. При анализе циркулирующих M2-подобных моноцитов у больных РМЖ показано, что они были повышены в этой популяции в сравнении со здоровыми добровольцами и пациентами с доброкачественными очагами. Другое исследование выявило связь между экспрессией CD204 на ОАМ и клинико-патогистологическими характеристиками у пациентов с инвазивным РМЖ [1, 31]. В исследовании с участием 108 больных люминальными подтипами РМЖ высокий уровень экспрессии CD204 был ассоциирован с уменьшением безрецидивной выживаемости и выживаемости без отдаленных событий [32].

Иммунный ответ с участием макрофагов является тканеспецифичным и зависит от поляризации различными цитокинами локального МО. Поляризованные M1-макрофаги продуцируют провоспалительные цитокины, включая интерферон (INF), IL-12 и TNF для запуска иммунной реакции опухоли и антигенной презентации. Макрофаги M2-фенотипа продуцируют цитокины 2-го типа – IL-4, IL-5, IL-6 и IL-10, которые промотируют опухолевый рост и вызывают уклонение от иммунного надзора. Опухоль-ассоциированные макрофаги представлены M2-фенотипом, являясь перспективной мишенью лекарственной терапии. Инфильтрация ОАМ наблюдается в большом количестве при различных типах рака и сопряжена с плохим прогнозом [1, 33]. При ЭР-позитивном раке пременопаузальные пациенты демонстрируют повышение количества ОАМ в сравнении с постменопаузальными женщинами. В то время как инфильтрация ОАМ была ассоциирована с плохим прогнозом при ЭР-позитивном и негативном РМЖ, повышение количества ОАМ с их пролиферацией более часто выявляется в гормон-негативных опухолях [34]. Тем не менее поляризация M1 в сравнении с M2 не отмечена в этих исследованиях. Также иммуногистохимический анализ образцов РМЖ выявил экспрессию ароматазы в ОАМ, свидетельствуя о локальной продукции E2 в МО и повышенной пролиферации раковых клеток ЭР-позитивных опухолей.

Существуют данные о том, что E2 способен индуцировать поляризацию M2 макрофагов и инфильтрацию ОАМ. На мышиную модель ЭР-позитивного рака E2 увеличивал инфильтрацию ОАМ M2 фенотипа, а в группе контроля показана инфильтрация ОАМ с фенотипом M1. Также E2 увеличивал секрецию M2-поляризованными ОАМ VEGF, повышал экспрессию VEGFR и содержание макрофагов в лег-

ких мышцы при реализации канцерогенеза, ассоциированного с табаком [35–37].

Изучение опухолевого роста серозной карциномы яичника high grade, индуцированного E на мышинной модели, выявило, что E2 не только усиливал рост опухоли, но и повышал инфильтрацию M2 ОАФ в сравнении с нелеченой мышью, которой выполнялась овариэктомия [33]. Известно, что эндометриальные ОАМ с фенотипом M2 влияют на активацию ЭР посредством эпигенетической регуляции и секрецией IL-17A, увеличивая E2-ассоциированную пролиферацию раковых эндометриальных клеток [38].

Таким образом, выявлена потенциальная позитивная обратная связь между эстрогеновым сигнальным путем и инфильтрацией M2 ОАФ в определенных типах рака. Влияние на эти связи может иметь терапевтическое значение. Недавние исследования на ксенографтах рака легкого подтвердили подобное влияние фитоэстрогена ресвератрола, подобно селективным модуляторам рецептора эстрогена (SERM). Прием ресвератрола уменьшает опухолевый рост путем ингибирования поляризации M2 ОАМ и снижает активацию сигнального пути STAT3 [39].

### **Опухоль-инфильтрирующие CD4+/CD8+ Т-лимфоциты, NK-клетки**

Состав лимфоцитов МО значительно различается в зависимости от типа рака. При этом они промотируют опухолевую прогрессию или активируют противоопухолевый иммунитет в зависимости от вида первичной опухоли. Поляризация CD4+ Т-клеток является способом уклонения от иммунного надзора. Th1-опосредованный клеточный ответ ассоциирован с опухолевой супрессией и гиперактивацией INF и IL-12. Клеточный ответ по типу Th2 основан на продукции IL-4 и реализует протуморогенный эффект. В исследованиях отмечено, что повышенный уровень E2 индуцирует ответ Th2-типа и увеличивает продукцию IL-4. Также выявлено увеличение инфильтрации ЭР-негативных опухолей РМЖ иммунными Th1-клетками, В-клетками и Т-цитотоксическими лимфоцитами в сравнении с ЭР-позитивными опухолями.

Таким образом, отмечена обратная зависимость между активностью сигнального пути ЭР-α и иммунной инфильтрацией. Также подтверждено, что повышение количества опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, в частности CD8+ Т-клеток, в ЭР-негативных опухолях значимо увеличивает общую выживаемость [40]. Анализ экспрессии генов ЭР-позитивных раков показал, что лечение ингибитором ароматазы летрозолом увеличивало инфильтрацию опухоли В-клетками и Т-хелперами как в раннем, так и позднем периоде лечения [41].

Одним из путей инициации апоптоза Т-цитотоксическими лимфоцитами и NK-клетками для борьбы с патогенами и опухолевыми клетками является экзоцитоз гранул [25]. Т-цитотоксические клетки, экспрессирующие CD8, играют важную роль эффектора в приобретенном иммунитете. Клетки, экспрессирующие чужеродный антиген в ассоциации с главным комплексом гистосовместимости MCH I, распознаются Т-цитотоксическими лимфоцитами через специфичное взаимодействие между Т-клеточным рецептором и презентруемым антигеном. Это взаимодействие приводит к тому, что активированные Т-клетки высвобождают белки перфорин и гранзим В, происходит лизис клеточной мембраны и клеточная гибель. Эти механизмы могут действовать на злокачественные клетки ввиду презентирования атипичных антигенов.

X. Jiang и соавт. культивировали ЭР-позитивные клетки гепатоцеллюлярной карциномы совместно с E2, при этом увеличивалась экспрессия ингибитора гранзима В, ингибитора протеиназ-9 (PI-9). Этот механизм защищал клетки против NK и цитотоксического апоптоза [42]. E2-индуцированная экспрессия PI-9 также была выявлена в культуре ЭР-позитивных клеток РМЖ MCF7, что ослабляло влияние NK-клеток. Устранение блокирования PI-9 нивелировало протективный эффект E2 от NK-опосредованного апоптоза. Таким образом, E2 усиливает иммуносупрессию через ингибирование NK и клеточной гибели, опосредованной цитотоксическими Т-лимфоцитами [43].

По данным анализа 12 439 опухолевых образцов, 8 775 из которых были ЭР-позитивными, показано, что наличие внутриопухолевых CD8+ Т-клеток было ассоциировано со снижением риска смерти от РМЖ на 27% [44]. Анализ экспрессии уровня PD-L1 выявил, что в случае с ЭР-позитивными опухолями 20% больных показывают положительную экспрессию маркера в сравнении с 58% больными тройным негативным фенотипом РМЖ [45, 46].

### **Регуляторные Т-клетки**

Активация Т-клеток и их дифференцировка являются обязательным событием в реализации приобретенного иммунитета. Т-регуляторные (T-reg) клетки, экспрессирующие FoxP3, вовлечены в супрессию противоопухолевого иммунного ответа, секретируя иммуносупрессивные цитокины и ингибируя экспансию Т-клеток [47]. Физиологические дозы E2 у иммунодефицитных мышей после овариэктомии увеличивали количество CD4+CD25+ T-reg и повышали экспрессию FoxP3 во многих тканях. При этом ЭР-позитивные CD4+CD25–негативные клет-

ки после воздействия E2 приобретали способность к экспрессии CD25. Трансформированные эстрадиолом CD4+CD25+ Т-клетки приобретали иммуносупрессивный фенотип Т-регуляторных лимфоцитов, ингибировали пролиферацию Т-клеток *in vitro*. Также установлено, что экспрессия FoxP3 мышинными Tregs, стимулированная эстрадиолом, критически важна для их функционирования. А повышение количества FoxP3+ Treg у больных является предиктором плохого прогноза при различных видах рака [25, 48].

Данные метаанализа свидетельствуют о том, что инфильтрация FoxP3+ Treg значимо коррелирует не только с низкими показателями общей выживаемости в ЭР-позитивном РМЖ, но и с лучшими показателями выживаемости ЭР-негативных больных РМЖ [49]. При назначении летрозолоа больным ЭР-позитивным РМЖ показано значимое уменьшение FoxP3+ Treg после терапии [1]. Также влияние E2 стимулирует *in vitro* экспрессию PD-1 лиганда (PD-L1) на ЭР-позитивных эндометриальных клетках и клетках РМЖ через активацию PI3K-сигнального пути. Взаимодействие между клетками с экспрессией PD-L1 и PD-1 позитивными Т-клетками ингибирует привлечение цитотоксических Т-клеток, что приводит к уклонению от иммунного надзора. Данные о гиперактивации эстрадиолом E2 как PD-L1, так и PD-1 предполагают критическое влияние сигнального пути E2 на PD-1/PD-L1-сигнальный механизм [50, 51].

### **Воздействие на эстрогеновый сигнальный путь в микроокружении как способ повышения иммунореактивности опухоли**

Несмотря на то, что иммунотерапия является эффективной терапевтической стратегией в отношении рака, часто иммуносупрессивное микроокружение снижает возможности реализации ее действия. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (CTLA4) и PD-1/PD-L1 являются в настоящее время наиболее обсуждаемыми лекарственными агентами. Однако частота ответа на лечение остается около 20–35% с различной продолжительностью ответа в зависимости от стадии, типа опухоли, экспрессии PD-L1 [25, 52]. Также на фоне лечения может возникнуть резистентность к терапии и прогрессирование заболевания [31, 32]. Выявлено, что нарушение механизмов репарации ДНК, увеличение соматической мутационной нагрузки и неоантигенной презентации коррелируют с опухолевой гетерогенностью и лучшими клиническими исходами [1, 53]. Механизмы, приводящие к уклонению от иммунного надзора, включают нарушение способности к антигенной

презентации и снижение неоантигенной презентации MHC-1 [54, 55].

Необходимо отметить, что описанные механизмы могут послужить потенциальным диагностическим маркером ответа на терапию ингибиторами иммунных контрольных точек и терапевтической мишенью для повышения эффективности терапии РМЖ. Несмотря на данные о клиническом эффекте анти-PD-1/PD-L1-терапии метастатического тройного негативного фенотипа РМЖ, описано, что частота объективного ответа не превышает 12%, а длительность клинического ответа более 24 нед наблюдается в 20% случаев [45, 56]. Вероятно, биологическим объяснением столь неутешительных результатов может выступать иммуносупрессивное микроокружение опухоли.

К примеру, в случае с ЭР-позитивным раком при анализе 61 образца первичной опухоли РМЖ С.А. Egelston и соавт. обнаружили, что CD8+Т-лимфоциты, инфильтрирующие опухоль, имеют ослабленную способность к продукции эффекторных цитокинов и дегрануляции, несмотря на экспрессию PD-1. Кроме этого, показана способность CD8+ Т-лимфоцитов, обработанных биспецифичными антителами CD3:CD19, влиять на клетки РМЖ так же эффективно, как моноуклеары периферической крови [57].

В исследованиях на клеточных линиях ЭР-а выступает негативным регулятором транскрипции гена *PD-L1*. Более того, данные TCGA при анализе образцов РМЖ продемонстрировали, что уровень мРНК *PD-L1* в ЭР-позитивных опухолях был значительно ниже, чем в ЭР-негативных [58]. Существуют также данные, свидетельствующие о позитивном влиянии блокирования ЭР-сигнального механизма на повышение иммунореактивности опухолевого микроокружения. Например, при раке легкого антиэстроген фульвестрант повышает чувствительность опухоли к иммуноопосредованному лизису [59]. Фульвестрант является идеальным кандидатом для комбинации с анти-PD-1/PD-L1 агентами благодаря доказанной безопасности и отсутствию перекрестной токсичности. Эта стратегия, возможно, позволит улучшить непосредственные и отдаленные результаты иммунотерапии рака [60].

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Данные литературы свидетельствуют о важной роли влияния эстрадиола и активации ЭР-сигнального механизма на микроокружение опухоли, что провоцирует иммуносупрессию и прогрессирование опухолевого процесса. Эти особенности выявлены при раке различных локализаций и не ограничиваются опухолями женской репродуктивной системы.



Тем не менее в клинической практике изучение влияния эстрогена и антиэстрогенной терапии на МО наибольшую ценность представляет при классических гормонально зависимых опухолях.

Перспективны результаты исследований, где показано, что антиэстрогенная терапия имеет потенциал обратимого влияния на иммуносупрессивное МО, ввиду чего демонстрирует выраженный ответ в гормонально зависимых опухолях. Однако выявлена значимая роль МО в возникновении резистентности к эндокринотерапии, в частности при люминальном раке молочной железы. Эти данные в дальнейшем приведут к расширению панели предиктивных и прогностических молекулярных маркеров злокачественных заболеваний с обязательным определением потенциальных мишеней лекарственной терапии в опухолевом микроокружении.

Связь иммунного ответа опухоли и ЭР-сигнального механизма микроокружения опухоли также открывает перспективы повышения эффективности иммуноонкологических препаратов и преодоления гормонорезистентности. С учетом возможностей активации иммунного ответа в случае использования комбинации антиэстрогенов совместно с иммуноонкологическими препаратами существует необходимость стандартизации метода детекции экспрессии ЭР и ароматазы в микроокружении опухоли. Кроме этого, в исследованиях необходимо концентрировать внимание на половых различиях, демографических данных, включая менопаузальный статус, индекс массы тела с указанием степени ожирения для уточнения степени вовлеченности E2 в иммунный статус опухоли.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Diaz Bessone M.I., Gattas M.J., Laporte T., Tanaka M., Simian M. The tumor microenvironment as a regulator of endocrine resistance in breast cancer. *Frontiers in Endocrinology*. 2019;10:547. DOI: 0.3389/fendo.2019.00547.
- Jeselsohn R., De Angelis C., Brown M., Schiff R. The evolving role of the estrogen receptor mutations in endocrine therapy-resistant breast cancer. *Current Oncology Reports*. 2017;19(5):35. DOI: 10.1007/s11912-017-0591-8.
- Hui L., Chen Y. Tumor microenvironment: sanctuary of the devil. *Cancer Letters*. 2015;368(1):7–13. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.07.039.
- Wu T., Dai Y. Tumor microenvironment and therapeutic response. *Cancer Letters*. 2017;387:61–68. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.01.043.
- Maman S., Witz I.P. A history of exploring cancer in context. *Nature Reviews Cancer*. 2018;18(6):359–376. DOI: 10.1038/s41568-018-0006-7.
- Kim J. Pericytes in breast cancer. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019;1147:93–107. DOI: 10.1007/978-3-030-16908-4\_3.
- Pequeux C., Raymond-Letron I., Blacher S., Boudou F., Adlanmerini M., Fouque M.J. et al. Stromal estrogen receptor- $\alpha$  promotes tumor growth by normalizing an increased angiogenesis. *Cancer Research*. 2012;72(12):3010–3019. DOI: 10.1158/0008-5472.can-11-3768.
- Knower K.C., Chand A.L., Eriksson N., Takagi K., Miki Y., Sasano H. et al. Distinct nuclear receptor expression in stroma adjacent to breast tumors. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2013;142(1):211–223. DOI: 10.1007/s10549-013-2716-6.
- Pontiggia O., Sampayo R., Raffo D., Motter A., Xu R., Bissell M.J. The tumor microenvironment modulates tamoxifen resistance in breast cancer: a role for soluble stromal factors and fibronectin through beta1 integrin. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2012;133(2):459–471. DOI: 10.1007/s10549-011-1766-x.
- Chand A.L., Herridge K.A., Howard T.L., Simpson E.R., Clyne C.D. Tissue-specific regulation of aromatase promoter ii by the orphan nuclear receptor lrh-1 in breast adipose stromal fibroblasts. *Steroids*. 2011;76(8):741–744. DOI:10.1016/j.steroids.2011.02.024.
- Brechbuhl H.M., Finlay-Schultz J., Yamamoto T.M., Gillen A.E., Cittelly D.M., Tan A.C. Fibroblast subtypes regulate responsiveness of luminal breast cancer to estrogen. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(7):1710–1721. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2851.
- Morgan M.M., Livingston M.K., Warrick J.W., Stanek E.M., Alarid E.T., Beebe D.J. et al. Mammary fibroblasts reduce apoptosis and speed estrogen-induced hyperplasia in an organotypic MCF7-derived duct model. *Scientific Reports*. 2018;8(1):7139. DOI: 10.1038/s41598-018-25461-1.
- Huang J., Woods P., Normolle D., Goff J.P., Benos P.V., Stehle C.J. et al. Downregulation of estrogen receptor and modulation of growth of breast cancer cell lines mediated by paracrine stromal cell signals. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2017;161(2):229–243. DOI: 10.1007/s10549-016-4052-0.
- Sflomos G., Dormoy V., Metsalu T., Jeitziner R., Battista L., Scabia V. A preclinical model for  $\alpha$ -positive breast cancer points to the epithelial microenvironment as determinant of luminal phenotype and hormone response. *Cancer Cell*. 2016;29(3):407–422. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.02.002.
- Roswall P., Bocci M., Bartoschek M., Li H., Kristiansen G., Jansson S. et al. Microenvironmental control of breast cancer subtype elicited through paracrine platelet-derived growth factor-CC signaling. *Nature Medicine*. 2018;24(4):463–473. DOI: 10.1038/nm.4494.
- Jansson S., Aaltonen K., Bendahl P.O., Falck A.K., Karlsson M., Pietras K. et al. The PDGF pathway in breast cancer is linked to tumour aggressiveness, triple-negative subtype and early recurrence. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2018;169(2):231–241. DOI: 10.1007/s10549-018-4664-7.
- Umansky V., Blattner C., Gebhardt C., Utikal J. The role of myeloid-derived suppressor cells (MDSC) in cancer progression. *Vaccines*. 2016;4(4):36. DOI: 10.3390/vaccines4040036.
- Svoronos N., Perales-Puchalt A., Allegrezza M.J., Rutkowski M.R., Payne K.K., Tesone A.J. et al. Tumor cell-independent estrogen signaling drives disease progression through mobilization of myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Discovery*. 2017;7(1):72–85. DOI: 10.1158/2159-8290.cd-16-050.2

19. Kaushik S., Pickup M.W., Weaver V.M. From transformation to metastasis: deconstructing the extracellular matrix in breast cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2016;35(4):655–667. DOI: 10.1007/s10555-016-9650-0.
20. Acerbi I., Cassereau L., Dean I., Shi Q., Au A., Park C. Human breast cancer invasion and aggression correlates with ECM stiffening and immune cell infiltration. *Integrative Biology*. 2015;7(10):1120–1134. DOI: 10.1039/c5ib00040h.
21. Jansen M.P., Foekens J.A., van Staveren I.L., Dirkszwaiger-Kiel M.M., Ritstier K., Look M.P. Molecular classification of tamoxifen-resistant breast carcinomas by gene expression profiling. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(4):732–740. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.145.
22. Helleman J., Jansen M.P., Ruijgrok-Ritstier K., van Staveren I.L., Look M.P., Meijervan Gelder M.E. Association of an extracellular matrix gene cluster with breast cancer prognosis and endocrine therapy response. *Clinical Cancer Research*. 2008;14(17):5555–5564. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0555.
23. Sampayo R.G., Toscani A.M., Rubashkin M.G., Thi K., Masullo L.A., Violi I.L. et al. Fibronectin rescues estrogen receptor alpha from lysosomal degradation in breast cancer cells. *Journal of Cell Biology*. 2018;217(8):2777–2798. DOI: 10.1083/jcb.201703037.
24. Studebaker A.W., Storci G., Werbeck J.L., Sansone P., Sasser A.K., Tavolari S. et al. Fibroblasts isolated from common sites of breast cancer metastasis enhance cancer cell growth rates and invasiveness in an interleukin-6-dependent manner. *Cancer Research*. 2008;68(21):9087–9095. DOI: 10.1158/0008-5472.can-08-0400.
25. Rothenberger N.J., Somasundaram A., Stabile L.P. The role of the estrogen pathway in the tumor microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(2):611. DOI: 10.3390/ijms19020611.
26. Zhou X.L., Fan W., Yang G., Yu M.X. The clinical significance of PR, ER, NF-kappa b, and TNF-alpha in breast cancer. *Disease Markers*. 2014;2014:1–7. DOI: 10.1155/2014/494581.
27. Stabile L.P., Farooqui M., Kanterewicz B., Abberbock S., Kurland B.F., Diergaarde B., Siegfried M. Preclinical evidence for combined use of aromatase inhibitors and NSAIDs as preventive agents of tobacco-induced lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2018;13(3):399–412. DOI:10.1016/j.jtho.2017.11.126.
28. Bure L.A., Azoulay L., Benjamin A., Abenhaim H.A. Pregnancy-associated breast cancer: a review for the obstetrical care provider. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2011;33(4):330–337. DOI: 10.1016/S1701-2163(16)34850-2.
29. Sestak I., Distler W., Forbes J.F., Dowsett M., Howell A., Cuzick J. Effect of body mass index on recurrences in tamoxifen and anastrozole treated women: an exploratory analysis from the ATAC trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(21):3411–3415. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.2021.
30. Xuan Q.J., Wang J.X., Nanding A., Wang Z.P., Liu H., Lian X. Tumor-associated macrophages are correlated with tamoxifen resistance in the postmenopausal breast cancer patients. *Pathology & Oncology Research*. 2014;20(3):619–624. DOI: 10.1007/s12253-013-9740-z.
31. Zhang B., Cao M., He Y., Liu Y., Zhang G., Yang C. Increased circulating M2-like monocytes in patients with breast cancer. *Tumour Biology*. 2017;39(6):1010428317711571. DOI: 10.1177/1010428317711571.
32. Miyasato Y., Shiota T., Ohnishi K., Pan C., Yano H., Horlad H. et al. High density of CD204-positive macrophages predicts worse clinical prognosis in patients with breast cancer. *Cancer Science*. 2017;108(8):1693–1700. DOI: 10.1111/cas.13287.
33. Ciucci A., Zannoni G.F., Buttarelli M., Lisi L., Travaglia D., Martinelli E., Scambia G. et al. Multiple direct and indirect mechanisms drive estrogen-induced tumor growth in high grade serous ovarian cancers. *Oncotarget*. 2016;7(7):8155–8171. DOI: 10.18632/oncotarget.6943.
34. Gwak J.M., Jang M.H., Kim D.I., Seo A.N., Park S.Y. Prognostic value of tumor-associated macrophages according to histologic locations and hormone receptor status in breast cancer. *PLoS One*. 2015;10(4):e0125728. DOI: 10.1371/journal.pone.0125728.
35. Svensson S., Abrahamsson A., Rodriguez G.V., Olsson A.K., Jensen L., Cao Y. et al. CCL2 and CCL5 are novel therapeutic targets for estrogen-dependent breast cancer. *Clinical Cancer Research*. 2015;21(16):3794–3805. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-15-0204.
36. Okizaki S., Ito Y., Hosono K., Oba K., Ohkubo H., Kojo K. et al. Vascular endothelial growth factor receptor type 1 signaling prevents delayed wound healing in diabetes by attenuating the production of IL-1 $\beta$  by recruited macrophages. *The American Journal of Pathology*. 2016;186(6):1481–1498. DOI: 10.1016/j.ajpath.2016.02.014.
37. Majima M. Vascular endothelial growth factor receptor type 1 signaling prevents delayed wound healing in diabetes by attenuating the production of il-1 beta by recruited macrophages. *The American Journal of Pathology*. 2016;186(6):1481–1498. DOI: 10.1016/j.ajpath.2016.02.014.
38. Ning C., Xie B., Zhang L., Li C., Shan W., Yang B. et al. Infiltrating macrophages induce ERalpha expression through an IL17a-mediated epigenetic mechanism to sensitize endometrial cancer cells to estrogen. *Cancer Research*. 2016;76(6):1354–1366. DOI: 10.1158/0008-5472.can-15-1260.
39. Sun L., Chen B., Jiang R., Li J., Wang B. Resveratrol inhibits lung cancer growth by suppressing m2-like polarization of tumor associated macrophages. *Cellular Immunology*. 2017;311:86–93. DOI: 10.1016/j.cellimm.2016.11.002.
40. Segovia-Mendoza M., Morales-Montor J. immune tumor microenvironment in breast cancer and the participation of estrogen and its receptors in cancer physiopathology. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:348. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00348.
41. Dannenfelser R., Nome M., Tahiri A., Ursini-Siegel J., Volan H.K., Haakensen V.D. et al. Data-driven analysis of immune infiltrate in a large cohort of breast cancer and its association with disease progression, cancer activity, and genomic complexity. *Oncotarget*. 2017;8(34):57121–57133. DOI: 10.18632/oncotarget.19078.
42. Jiang X., Orr B.A., Kranz D.M., Shapiro D.J. Estrogen induction of the granzyme B inhibitor, proteinase inhibitor

- 9, protects cells against apoptosis mediated by cytotoxic T lymphocytes and natural killer cells. *Endocrinology*. 2006;147(3):1419–1426. DOI: 10.1210/en.2005-0996.
43. Jiang X., Ellison S.J., Alarid E.T., Shapiro D.J. Interplay between the levels of estrogen and estrogen receptor controls the level of the granzyme inhibitor, proteinase inhibitor 9 and susceptibility to immune surveillance by natural killer cells. *Oncogene*. 2007;26(28):4106–4114. DOI: 10.1038/sj.onc.1210197.
  44. Ali H.R., Provenzano E., Dawson S.J., Blows F.M., Liu B., Shah M. Association between CD8+ T-cell infiltration and breast cancer survival in 12,439 patients. *Annals of Oncology*. 2014;25(8):1536–1543. DOI: 10.1093/annonc/mdu191.
  45. Rugo H.S., Delord J.P., Im S.A., Ott P.A., Piha-Paul S.A., Bedard P.L. Safety and antitumor activity of pembrolizumab in patients with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2- negative advanced breast cancer. *Clinical Cancer Research*. 2018;24(12):2804–2811. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3452.
  46. Nanda R., Chow L.Q., Dees E.C., Berger R., Gupta S., Geva R. Pembrolizumab in patients with advanced triple-negative breast cancer: phase Ib KEYNOTE-012 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(21):2460–2467. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.8931.
  47. Tanaka A., Sakaguchi S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy. *Cell Research*. 2017;27(1):109–118. DOI:10.1038/cr.2016.151.
  48. Chaudhary B., Elkord E. Regulatory t cells in the tumor microenvironment and cancer progression: Role and therapeutic targeting. *Vaccines*. 2016;4(3):28. DOI: 10.3390/vaccines4030028.
  49. Shang B., Liu Y., Jiang S.J., Liu Y. Prognostic value of tumor-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells in cancers: A systematic review and meta-analysis. *Science Reports*. 2015;5:15179. DOI: 10.1038/srep15179.
  50. Yang L., Huang F., Mei J., Wang X., Zhang Q., Wang H. et al. Posttranscriptional control of PD-L1 expression by 17 beta-estradiol via pi3k/akt signaling pathway in er alpha-positive cancer cell lines. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2017;27(2):196–205. DOI: 10.1097/igc.0000000000000875.
  51. Jiang Y., Li Y., Zhu B. T-cell exhaustion in the tumor microenvironment. *Cell Death & Disease*. 2015;6(6):e1792–1792. DOI: 10.1038/cddis.2015.162.
  52. Patel S.P., Kurzrock R. Pd-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2015;1(4):847–856. DOI: 10.1158/1535-7163.mct-14-0983.
  53. Green A.R., Aleskandarany M.A., Ali R., Hodgson E.G., Atabani S., De Souza K. et al. Clinical impact of tumor DNA repair expression and T-cell infiltration in breast cancers. *Cancer Immunology Research*. 2017;5(4):292–299. DOI: 10.1158/2326-6066.cir-16-0195.
  54. McGranahan N., Rosenthal R., Hiley C.T., Rowan A.J., Watkins T.B.K., Wilson G.A. et al. Abstract LB-A03: Allele specific HLA loss and immune escape in lung cancer evolution. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2018;17(Suppl.1):Abstract nr LB-A03. DOI: 10.1158/1535-7163.TARG-17-LB-A03.
  55. Marty R., Kaabinejadian S., Rossell D., Slifker M.J., van de Haar J., Engin H.B. et al. MHC-I genotype restricts the oncogenic mutational landscape. *Cell*. 2017;171(6):1272–1283. DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.050.
  56. Dirix L.Y., Takacs I., Jerusalem G., Nikolinakos P., Arkenau H.T., Forero-Torres A. et al. Avelumab, an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: a phase Ib JAVELIN Solid Tumor study. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2018;167(3):671–686. DOI: 10.1007/s10549-017-4537-5.
  57. Egelston C.A., Avalos C., Tu T.Y., Simons D.L., Jimenez G., Jung J.Y. Human breast tumor-infiltrating CD8(+) T cells retain polyfunctionality despite PD-1 expression. *Nature Communications*. 2018;9(1):4297. DOI: 10.1038/s41467-018-06653-9.
  58. Liu L., Shen Y., Zhu X., Lv R., Li S., Zhang Z. et al. ERα is a negative regulator of PD-L1 gene transcription in breast cancer. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2018;505(1):157–161. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.09.005.
  59. Hamilton D.H., Griner L.M., Keller J.M., Hu X., Southall N., Marugan J. et al. Targeting estrogen receptor signaling with fulvestrant enhances immune and chemotherapy-mediated cytotoxicity of human lung cancer. *Clinical Cancer Research*. 2016;22(24):6204–6216. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-15-3059.
  60. Welte T., Zhang X.H., Rosen J.M. Repurposing antiestrogens for tumor immunotherapy. *Cancer Discovery*. 2017;7(1):17–19. DOI: 10.1158/2159-8290.cd-16-1308.

## Вклад авторов

Стукань А.И. – разработка концепции и дизайна, написание текста, перевод. Горяинова А.Ю. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных. Мещеряков А.А. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Порханов В.А., Шаров С.В. – окончательное утверждение для публикации рукописи. Мурашко Р.А. – анализ и интерпретация данных. Бодня В.Н. – обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания.

## Информация об авторах

Стукань Анастасия Игоревна – канд. мед. наук, врач-онколог, онкологическое отделение № 9, КОД № 1, г. Краснодар, jolie86@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0698-7710>

Горяинова Алла Юрьевна – зав. координационным отделом лекарственного обеспечения, КОД № 1, г. Краснодар, <https://orcid.org/0000-0001-7127-7945>

**Мещеряков Андрей Альбертович** – д-р мед. наук, зав. отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 3, зам. директора НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, г. Москва, <https://orcid.org/0000-00021-60098450-653X>

**Порханов Владимир Алексеевич** – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зав. кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии, КубГМУ; гл. врач, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского, г. Краснодар, <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

**Мурашко Роман Алексеевич** – канд. мед. наук, гл. врач, КОД № 1, г. Краснодар, <https://orcid.org/0000-0001-8084-8770>

**Шаров Сергей Викторович** – канд. мед. наук, зам. гл. врача по лекарственному обеспечению, КОД № 1, г. Краснодар, <https://orcid.org/0000-0002-8715-2992>

**Бодня Вадим Николаевич** – д-р мед. наук, онколог, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского, г. Краснодар, <https://orcid.org/0000-0003-3169-9558>

(✉) **Стукань Анастасия Игоревна**, e-mail: [jolie86@bk.ru](mailto:jolie86@bk.ru)

Поступила в редакцию 11.11.2020;  
одобрена после рецензирования 26.01.2021;  
принята к публикации 25.05.2021