

Семенова А.Б.^{1,2}, Шаманова А.Ю.^{1,2}

Микроокружение инвазивных карцином молочной железы «неспецифического» и «специфических» типов с учетом злокачественности новообразований (обзор литературы)

1 - ГБОУ ВПО ЮУМУ Минздрава России, г. Челябинск; 2 - ГБУЗ «ЧОКОД», г. Челябинск

Semenova A.B., Kazachkov E.L., Shamanova A.Y.

Microenvironment invasive breast carcinoma "nonspecific" and "specific" types in association with tumor grade

Резюме

Микроокружение опухоли является важным компонентом опухолевой прогрессии. Клетки инфильтрата, продуцируя сигнальные молекулы типа провоспалительных цитокинов, селектинов, хемокинов, которые могут воспринимать опухолевые клетки, определяют пролиферативную активность, миграцию и метастазирование опухолевых клеток. Рак молочной железы сегодня является самой распространенной злокачественной опухолью у женщин. Поиск структурных изменений стромы опухолей, как материального и морфологического субстрата нарушений системы иммунного гомеостаза, требует дальнейшего изучения, в связи с многообразием типов опухолей, противоречивостью и неоднозначностью понимания роли стромальных элементов в процессах опухолевой прогрессии.

Ключевые слова: Канцерогенез, карцинома молочной железы, «микроокружение» опухоли

Summary

Tumor microenvironment is an important component of tumor progression. Cells infiltrate signal producing molecule such proinflammatory cytokines, selectins, chemokines, which may take the tumor cell proliferative activity determined, migration and metastasis of tumor cells. Breast cancer is currently the most common malignancy in women. Search the structural changes of the stroma of tumors, both material and morphological substrate system disorders of immune homeostasis, requires further study, in connection with a variety of tumor types, contradictory and ambiguous understanding of the role of stromal elements in the processes of tumor progression.

Key words: Carcinogenesis, carcinoma of the breast, microenvironment of tumor

Строма является основой, обеспечивающей возможность существования эпителия в норме и в условиях измененного характера обменных процессов в тканях при опухолевом росте. Микроокружение опухоли является важным компонентом опухолевой прогрессии [1]. Оно представлено внеклеточным матриксом, нервными окончаниями, кровеносными сосудами, фибробластами, а также клетками воспалительного инфильтрата. Клетки инфильтрата, продуцируя сигнальные молекулы типа провоспалительных цитокинов, селектинов, хемокинов, которые могут воспринимать опухолевые клетки, определяют пролиферативную активность, миграцию и метастазирование опухолевых клеток [2]. Изменения стромы в процессе опухолевой прогрессии (переход доброкачественной опухоли в злокачественную) может включать в себя уменьшение общего количества основного вещества, увеличение числа коллагеновых и эластических

волокон появление лимфоплазмочитарных инфильтратов (3). Обнаружено, что высокая пролиферативная активность фибробластов в центре опухолевого узла инвазивной карциномы молочной железы увеличивает риск развития метастазов в лимфоузлы и отдаленные органы. Данная закономерность связывается с продукцией фибробластами протеиназы, которая является важным фактором инвазии опухолевых клеток и метастазирования (4).

Паренхиматозно-стромальные взаимоотношения при опухолях молочной железы на протяжении последних десятилетий являются предметом научных исследований в патологической анатомии [5].

Эти исследования обоснованы: от факт синхронной трансформации паренхиматозного и стромального компонентов в условиях нормы и опухолевого роста. Поэтому при оценке опухоли, по мнению многих авто-

ров, требуется исчерпывающая оценка количественно-качественных особенностей распределения клеточных популяций стромы, обладающих наиболее информативными свойствами в непосредственной близости от сосудов микроциркуляторного русла и вегетативных нервных терминалей [6].

Строма регулирует пролиферацию, дифференцировку опухолевых клеток, возможность инвазивного роста и метастазирования. Модифицирующее воздействие стромы на опухоль осуществляется благодаря наличию на клеточных мембранах опухолевых клеток интегринных рецепторов и адгезивных молекул, способных передавать сигналы на элементы цитоскелета и дальше в ядро опухолевой клетки [7].

Внеклеточный матрикс опухолей представлен базальными мембранами и интерстициальной соединительной тканью. В состав базальных мембран входят коллагены IV, VI и VII типов, гликопротеиды (ламинин, фибронектин, витронектин), протеогликаны (гепарансульфат и др.). Интерстициальная соединительная ткань опухоли содержит коллагены I и III типов, фибронектин, протеогликаны и гликозаминогликаны.

Важную роль в стромообразовании выполняют клетки соединительной ткани местного и гематогенного происхождения. Стромальные клетки продуцируют разнообразные факторы роста, стимулирующие пролиферацию клеток мезенхимного происхождения (факторы роста фибробластов, фактор роста тромбоцитов, ФНО- α , фибронектин, инсулиноподобные факторы роста и др.), некоторые онкобелки (c-sis, c-myc), также экспрессируют рецепторы, связывающие факторы роста и онкобелки, что позволяет стимулировать их пролиферацию по аутокринному и паракринному пути. Клетки стромы способны выделять разнообразные протеолитические ферменты, приводящие к деградации экстрацеллюлярного матрикса [8].

Опухолевые клетки сами активно участвуют в образовании стромы, стимулируют пролиферацию соединительнотканых клеток по паракринному регуляторному механизму, продуцируют факторы роста и онкобелки. Они способны стимулировать синтез и секрецию соединительноткаными клетками компонентов экстрацеллюлярного матрикса, а также способны сами секретировать определенные компоненты экстрацеллюлярного матрикса [9]. Причем определенный тип таких компонентов имеет характерный состав в некоторых опухолях, что можно использовать при их дифференциальной диагностике. Опухолевые клетки продуцируют ферменты (коллагеназы и др.), их ингибиторы и активаторы, способствующие или, напротив, препятствующие инфильтрирующему и инвазивному росту злокачественных опухолей. Динамическое равновесие между коллагеназами, их активаторами и ингибиторами обеспечивает стабильное состояние опухоли и препятствует прорастанию ее в прилежащие ткани. В момент роста опухолевые клетки активно синтезируют коллагеназы, эластазы и их ингибиторы [10].

Таким образом, образование стромы в опухоли является сложным многостадийным процессом, который начинается с секреции опухолевыми клетками факто-

ров роста и онкобелков, стимулирующих пролиферацию соединительнотканых клеток, прежде всего эндотелия, фибробластов, миофибробластов и гладких мышечных клеток, и некоторых компонентов экстрацеллюлярного матрикса - коллагенов, ламинина фибронектина и др. [11].

В дальнейшем запускается пролиферация и дифференцировка клеток-предшественниц соединительнотканного происхождения, секретируя ими компоненты экстрацеллюлярного матрикса и формирование тонкостенных сосудов капиллярного типа, что в совокупности и составляет строму опухоли. И как результат - миграция в строму опухоли клеток гематогенного происхождения — моноцитов, плазмочитов, лимфоидных элементов, тучных клеток и др. [12].

Рост опухоли зависит от степени развитости в них сосудистой сети. В новообразованиях диаметром менее 1—2 мм питательные вещества и кислород поступают из тканевой жидкости окружающих тканей путем диффузии. Для питания же более крупных новообразований необходима васкуляризация их ткани. Ангиогенез в опухоли обеспечивается группой ангиогенных факторов роста, некоторые из которых могут генерироваться также активированными эпителиальными клетками в очагах хронического воспаления и регенерации. Группа ангиогенных факторов опухоли включает в себя факторы роста фибробластов, эндотелия, ангиогенин, фактор роста кератиноцитов, эпидермоидный фактор роста, фактор роста сосудов глиомы, некоторые колоннестимулирующие костномозговые факторы и др. [13].

Наряду с факторами роста в ангиогенезе имеет большое значение состав экстрацеллюлярного матрикса стромы опухоли. Благоприятным является содержание в нем компонентов базальных мембран — ламинина, фибронектина и коллагена IV типа. Формирование сосудов в опухолях происходит на фоне извращенной митогенетической стимуляции в измененном внеклеточном матриксе. Это приводит к развитию неполноценных сосудов преимущественно капиллярного типа, имеющих нередко прерывистую базальную мембрану и нарушенную эндотелиальную выстилку [14].

Одним из перспективных направлений современной онкологии стало изучение роли иммунной системы в патогенезе злокачественных опухолей [15].

Было показано, что выраженная T-клеточная инфильтрация стромы опухоли иммунокомпетентными клетками свидетельствует о том, что опухоль распознается иммунной системой [16]. Большинство исследователей сходятся в том, что инфильтрация карцином молочной железы T-лимфоцитами положительно влияет на прогноз. В одних исследованиях показано преобладание в злокачественных опухолях молочной железы субпопуляции цитотоксических/супрессорных CD8+ клеток над хелперами/индукторами CD4+ [17]. В других [18] получили противоположные результаты; кроме того, установлена отрицательная корреляционная связь между количеством CD4+ клеток и некоторыми показателями: размером опухоли, клеточным полиморфизмом и числом

пораженных лимфоузлов. При изучении клеточного состава воспалительного инфильтрата было установлено, что снижение уровня Т-клеточной инфильтрации опухоли имеет связь с регионарным метастазированием или наличием микрометастазов, а размер опухоли не взаимосвязан с уровнем ее лимфоцитарной инфильтрации. Было доказано, что увеличение количества интрамуральных Т-киллеров является фактором благоприятного прогноза у больных раком молочной железы, преимущественно без регионарного метастазирования [19].

В тоже время проведенные исследования указывают на несостоятельность иммунологического надзора при инвазивном раке молочной железы, что подтверждается наличием единичных контактов между раковыми и иммунокомпетентными клетками, отсутствием связей между лимфоцитами, макрофагами и плазмочитами, отсутствием лимфоцитов и макрофагов в просветах и периваскулярных пространствах микрососудов (20).

Обнаружены два типа лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль: в строме и зонах сплошного опухолевого роста. Даже при наличии весьма выраженной инфильтрации Т-лимфоциты могут не проникать в пласт опухолевых клеток [21]. Механизм этого явления еще не до конца понятен. Обнаружено, что в зоны сплошного опухолевого роста пенетрируют клетки, которые, согласно современным представлениям, могут являться эффекторами противоопухолевого иммунитета. Их количество достоверно взаимосвязано с общим уровнем лимфоидной инфильтрации опухоли, инфильтрацией опухоли Т-клетками и Т-киллерами [22]. Активированные Т-лимфоциты могут пролиферировать и образовывать кластеры в зонах сплошного опухолевого роста, а также вызывать разрушение соседних опухолевых клеток [23]. Характерным признаком активации пенетрирующих опухоль Т-лимфоцитов является его независимость от уровня лимфоидной инфильтрации опухоли, количества и качественного состава инфильтрата [24].

Рак молочной железы сегодня является самой распространенной злокачественной опухолью у женщин. Опухоли молочной железы довольно разнородная с морфологической точки зрения группа новообразований, последний пересмотр классификации которой издан в 2012 году [25]. Наиболее часто мы наблюдаем эпителиальные новообразования молочных желез, и все они на сегодняшний день разделены на несколько групп: микроинвазивная карцинома, инвазивная карцинома, эпителиально-мезенхиальные поражения, предраковые изменения, внутрипротоковые пролиферативные поражения, папиллярные поражения, доброкачественная пролиферация эпителия [25].

В основе гистологической классификации опухолей молочных желез, принятой экспертами ВОЗ, положены морфологические признаки, как паренхимы опухоли, так и компонентов микроокружения [26].

Инвазивная карцинома неспецифического типа - наиболее часто встречающийся тип карцином молочной железы, характеризуется формированием гнезд, кластеров и трабекул, располагающихся в строме [27]. Стромальный

компонент достаточно вариабелен, может быть представлен полями гиалиноза с единичными лимфоцитами или тонкими прослойками коллагеновых и эластических волокон с выраженной пролиферацией фибробластов [28]. В меньшем количестве случаев обнаруживаются лимфоплазмочитарные инфильтраты [29].

К редкому морфологическому варианту карциномы неспецифического типа относят карциному с гигантскими остеокластоподобными стромальными клетками. Гигантские многоядерные клетки располагаются рядом с опухолевыми клетками молочной железы в строме с выраженным лимфогистиоцитарным инфильтратом, с примесью двуядерных макрофагов. Гигантские клетки обнаруживают экспрессию CD68, и негативны для S100, эпителиального мембранного антигена, кератинов, рецепторов эстрогена и прогестерона [30].

В тубулярной карциноме один из важных дифференциально-диагностических морфологических критериев, помимо образования опухолевыми клетками тубулярных структур, является наличие десмопластической стромы и мезенхиальных клеток, окружающих их [31].

Для крибриформной карциномы молочной железы плотность коллагеновых волокон в строме является также высокой, но характерным признаком считается выраженная пролиферация клеток фибробластического ряда и иногда, весьма редко в строме можно найти единичные гигантские остеокластоподобные стромальные клетки [32].

В дольковых карциномах редко можно увидеть в строме выраженные лимфогистиоцитарные инфильтраты, и если мы видим их, то это свидетельствует о предшествующем хроническом воспалительном воспалительном процессе в ткани. Цепочки опухолевых клеток располагаются в фиброзированной строме со скудными инфильтратами преимущественно из Т-лимфоцитов [33].

Группа карцином с медулярными признаками пожалуй наиболее запоминается выраженным лимфоплазмочитарным инфильтратом, скудным представительством межклеточного вещества и волокон, в котором могут присутствовать в различном количестве мононуклеары. Лимфоидные клетки могут формировать фолликулоподобные структуры вокруг или инфильтрировать паренхимную опухоль, представленную пластинами и тяжами с синцитиальным типом роста. Такое сочетание раковой паренхимы и «лимфоидной стромы» напоминает картину метастазов в лимфатическом узле. И только в атипичной медулярной карциноме мы видим перевес опухолевой паренхимы над лимфоплазмочитарными инфильтратами. При иммунофенотипировании диффузно распространяющийся в ткани опухоли лимфоидный инфильтрат [34] представлен преимущественно CD 3 положительными Т-лимфоцитами, в то время как фолликулоподобные структуры даже иногда с герминативными центрами конечно представлены В-лимфоцитами [35]. Плазматические клетки инфильтрата экспрессируют преимущественно IgG или IgA [36]. Некоторые исследования полагают, что можно обнаружить единичные

активированные цитотоксические Т-лимфоциты, экспрессирующие CD8 [37]. Для данной группы опухолей морфологический анализ стромы также является одним из важнейших дифференциально-диагностических критериев.

Метапластические карциномы характеризуются появлением очагов плоскоклеточной или мезенхимально-подобной дифференцировки клеток (включающей веретенчатую, хондронную, рабдоидную, остеонную и другие). И «палитра микроокружения» в данной группе опухолей столь же разнообразна, как и сама группа. Разнообразие касается не только клеточного инфильтрата, но и состава межклеточного вещества, элементы которого секретируют сами опухолевые клетки в зависимости от дифференцировки (остеонд, хондронд и др.). Для данной группы карцином существует термин «матрикс продуцирующие карциномы», то есть подгруппа карцином активно продуцирующая межклеточное вещество [38]. Группы лимфоцитов располагаются преимущественно по периферии опухоли в зонах активного инвазивного роста располагаются плотными группами в виде «пущечных ядер» [39]. Среди лимфоидного инфильтрата в фиброзоматозоподобных метастатических карциномах можно встретить скопления тучных и эпителиоидных клеток [40,41]. А в метастатических карциномах с плоскоклеточной дифференцировкой состав стромы напоминает таковой медулярных карцином. В веретенчатых карциномах воспалительный инфильтрат представлен в равных пропорциях лимфоцитами и дендритическими клетками, которые «просачиваются» между опухолевыми балками [42,43,44].

Очаги гиалиноза в строме мы можем встретить, изучая опухоли молочной железы типа новообразований придатков кожи и слюнных желез [45].

Малым «деликатным» количеством представлены стромальные элементы в муцинозных карциномах,

опухолевые клетки располагаются в «озерах слизи», окруженных тонкими нежными прослойками рыхлой неформенной соединительной ткани со скудной лимфоцитарной инфильтрацией, сосудами капиллярного типа [46,47].

Также малым представительством стромы в виде тонких прослоек из коллагеновых и эластических волокон со скудной воспалительной инфильтрацией, представленной преимущественно плазмочитами и фибробластами со светлой цитоплазмой вокруг сосудов капиллярного типа, мы наблюдаем в карциномах молочной железы с нейроэндокринной дифференцировкой [48].

В исследованиях было показано, что экстрацеллюлярный матрикс при фиброаденомах и дистормональных гиперплазиях отличается идентичностью изменений, а при раке молочной железы увеличивается количество основного вещества, состоящего из кислых гликозаминогликанов и макрофагов, богатых фаголизосомами и содержащих фрагменты эластических волокон [48].

Таким образом, поиск структурных изменений стромы опухолей, как материального и морфологического субстрата нарушений системы иммунного гомеостаза, требует дальнейшего изучения [49,50], в связи с многообразием типов опухолей, противоречивостью и неоднозначностью понимания роли стромальных элементов в процессах опухолевой прогрессии. ■

Семенова А.Б., к.м.н., зав. лабораторно-диагностической службой ГБУЗ «ЧОКОД», г. Челябинск; Шаманова А.Ю., врач-патологоанатом ГБУЗ «ЧОКОД» г. Челябинск, заочный аспирант кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск; Автор, ответственный за переписку: Шаманова Анна Юрьевна, врач-патологоанатом ГБУЗ «ЧОКОД», адрес для переписки: 454082, г. Челябинск, ул. Блюхера 42, тел. (351)232-78-55, e-mail: anna-sha@bk.ru

Литература:

1. Перельмутер В.М. Особенности воспалительной инфильтрации в строме инвазивного протокового рака молочной железы при развитии рецидивов / В.М. Перельмутер [и др.] // Сибирский онкологический журнал. - 2010. - №5 (41). - С. 11-16.
2. Keibel A. Inflammation, microenvironment, and the immune system in cancer progression / A. Keibel, V. Singh, M.C. Sharma // Curr. Pharm. Des. 2009. - Vol. 15 (17). - P. 1949-1955
3. Мнихович М.В. Предрак и рак молочной железы: световая и электронномикроскопическая оценка экстрацеллюлярного матрикса, ангиогенеза и клеточного микроокружения / М.В. Мнихович, М.М. Тернов, В.Г. Митляс // Патология. - 2011. - Т.8, №1. - С. 36-41.
4. Завьялова М.В. Зависимость метастазирования инфильтрирующего протокового рака молочной железы от состояния стромы первичной опухоли / М.В. Завьялова, С.В. Вторушин, А.В. Дорошенко // Сибирский онкологический журнал. - 2007. Приложение №2. - С. 49-50
5. Доросевич А.Е. Роль коммуникационных систем в морфогенезе рака молочной железы / А.Е. Доросевич [и др.] // Вопросы онкологии. - 1998. Т.44. - №4. - С. 398-402.
6. Доросевич А.Е. Коммуникационные системы и опухолевый рост: актуальная речь / А.Е. Доросевич. - Смоленск. - 2007. - 44 с.
7. Божок А.А. Прогностические и предсказательные факторы при раке молочной железы / А.А. Божок [и др.] // Вопросы онкологии. - 2005. - Т. 51. №4. - С. 434-443
8. Нейштадт Э.Л. Патология молочной железы / Э.Л. Нейштадт, О.А. Воробьева. - СПб.: Фолиант. 2003. - 208 с.
9. Ситко Л.А. Структурно-функциональные взаимоотношения иннервации, кровообращения и гормональной регуляции на различных этапах маммогенеза в норме и патологии / Л.А. Ситко [и др.] // Омский научный вестник. - 2003. - № 24. Приложение. - С. 147
10. Altman R/A/ Vascular endothelial growth factor in essential for ovarian cancer growth in vivo VEGF antibody stuff / R.A. Altman, S. Mesiano, R.B. Jaffe // Proc Soc Gynecol Invest. - 1995. - № 42.
11. Завьялова М.В. Зависимость лимфогенного метаста-

- зирования морфологического строения первичного опухолевого узла при уницентричном инфильтрирующем протоковом раке молочной железы у больных с разным состоянием менструальной функции / М.В. Завьялова [и др.] // сибирский онкологический журнал. - 2008. - ц3. - С. 5-9.
12. Долгушин И.И. Функциональная активность нейтрофилов и процессы формирования ими сетей внеклеточной ДНК при встрече с опухолевыми клетками карциномы молочной железы / И.И. Долгушин [и др.] // Медицинский Вестник Башкортостана. - 2014. - Т. 9, ц5. - С.132-135.
13. Коган И.Ю. Оценка васкуляризации молочных желез при различных формах мастопатии / И.Ю. Коган, О.Н. Белоусова, И.В. Асеева // Бюллетень Сибирской медицины - 2005. - Т.4, прилож.1. - С. 175.
14. Коган И.Ю. Васкуляризация паренхимы молочных желез у женщин с фиброзно-кистозной болезнью / И.Ю. Коган, М.О. Максимова // Ж. акуш. и жен. болезн. - 2007. - Т.ЛVI, спец. вып. - С. 159
15. Золотова Е.Н. Совершенные аспекты морфогенеза рака молочной железы / Е.Н. Золотова, А.Е. Доросевич // Архив патологии. - 2004. - ц1. - С. 51-55.
16. Тулицын Н.Н. Иммунофенотип рака молочной железы // Рак молочной железы / Под ред. Н.Е. Кушлинского, С.М. Портного, К.П. Лактионова. - М.: Издательство РАМН, 2005. - С.174-197.
17. Aruga A. Type 1 vs type 2 cytokine release by Vbeta T cell subpopulations determines in vivo antitumor reactivity: IL-10 mediates a suppressive role / A. Aruga et al // J.Immunol. - 1997. - Vol.159. - P.664-673.
18. Balch C. Patterns of human tumor infiltrating lymphocytes in 120 human cancers / C. Balch et al. // Arch. Surg. - 1990. - Vol.125ц2. - P.200-205.
19. Федин Ю.В., Ермилова В.Д. Клеточные реакции стромы опухоли и реактивные изменения регионарных лимфатических узлов при раке молочной железы / Ю.В. Федин, В.Д. Ермилова // Вопр. онкологии. - 1984. - ц 11. - С.38-44.
20. Мнихович М.В., Тернов М.М. Ультраструктурное изучение изменений иммунного ответа стромы молочной железы при фиброзно-кистозной болезни и раке молочной железы: сравнительное морфологическое исследование / М.В. Мнихович, М.М. Тернов // Патология. - 2011. - Т.8,ц2. - С. 81-84.
21. Battagay M. Enhanced establishment of a virus carrier state in adult CD4+ T-cell deficient mice / M. Battagay et al. // J. Virol. - 1994. - Vol. 68. - P. 8056-8063.
22. Beatty G., Patterson Y. IFN-gamma-dependent inhibition of angiogenesis by tumor-infiltrating CD4+ T cells requires tumor responsiveness to IFN-gamma / G. Beatty, Y. Patterson // J. Immunol. - 2001. - Vol.166. - P.2276-2282.
23. Ben-Eliyahu S. Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppressing natural killer cell activity/ S. Ben-Eliyahu et al. // Int. J. Cancer. - 1999. - Vol. 80. - P. 880-888.
24. Bennett S.R. Help for cytotoxic-T-cell responses is mediated by CD40 signaling / S.R. Bennett et al. // Nature. 1998. - Vol. 393. - P. 478-480.
25. Франк Г.А. Классификация опухолей молочной железы ВОЗ 2012 года / Г.А. Франк [и др.] // Архив патологии. - 2013. - ц2. - С. 53-63
26. Berger-Achituv S. A proposed role for neutrophil extracellular traps in cancer immunoeediting / S. Berger-Achituv, [et al.] // Frontiers in immunology. - 2013. - Vol.4. - P. 48.
27. Brinkmann V. Neutrophil extracellular traps kill bacteria / V. Brinkmann [et al.] // Science. - 2004. - Vol. 303. - P. 1532-1535.
28. Cools-Lartigue J., Spicer J., McDonald B. et al. Neutrophil extracellular traps sequester circulating tumor cells and promote metastasis / J. Cools-Lartigue, [et al.] // J Clin Invest. - 2013 - Vol. 123(8). - P. 3446-3458.
29. Долгушин И.И. Нейтрофильные экстрацеллюлярные сети ДНК сдерживают рост опухолевых клеток / И.И. Долгушин [и др.] // Российский иммунологический журнал. - 2013. - Т. 7, ц2-3. - С.130.
30. Lakhani S.R. WHO classification of tumours of the breast / S.R. Lakhani eds. // World health organization classification of tumours. - Lyon, France - WHO Press. - 2012
31. Prasad M.L. Microinvasive carcinoma (T1mic) of the breast: clinicopathologic profile of 21 cases / M.L. Prasad et al. // Am. J. Surg. Pathol. - 2000. - 24 (3). - P.422-8
32. Rakha E.A., El-Sayed ME, Menon S., Green A.R., Lee A. H., Ellis I.O. Histologic grading is an independent prognostic factor in invasive lobular carcinoma of the breast / E.A. Rakha. et al. // Breast Cancer Res. - Treat. 2008. - 111 (1). - P.121-7.
33. Consensus Conference on the classification of ductal carcinoma in situ. The Consensus Conference Committee // Cancer. - 1997. - 80 (9). - P.1798-802.
34. Abrial S.C. High prognostic significance of residual disease after neoadjuvant chemotherapy: a retrospective study in 710 patients with operable breast cancer / S.C. Abrial et al. // Breast Cancer Res. Treat. - 2005. - 94 (3). -P. 255-63.
35. Fisher E.R., Wang J., Bryant J., Fisher B., Mamounas E., Wolmark N. Pathobiology of preoperative chemotherapy: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel (NSABP) protocol B-18 / E. R. Fisher et al. //Cancer. - 2002. - 95 (4). - P.681-95.
36. Chevallier B., Roche H., Olivier J.P., Chollet P., Hurteloup P. Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive inductio chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic respons rate / B. Chevallier et al. // Am. J. Clin. Oncol. - 1993. - 16 (3). - P.223 - 8.
37. Symmams W.F. Measurement of residual breast cancer burden to predict sur-vival after neoadjuvant chemotherapy / W.F. Symmams et al. // J. Clin. Oncol. - 2007. - 2 (28). - P.4414-92.
38. Carey L.A. American Joint Committee on Cancer tumor-node-metasta-sis stage alter neoadjuvant chemotherapy and breast cancer out-come / L.A. Carey et al. // J. Natl. Cancer Inst. - 2005. - 97 (15). - P.1137-42.
39. Le Doussal V. Prognostic value of histologic grade nuclear com ponents of Scarff-Bloom-Richardson (SBR). An improved scor modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas / V. Le Doussal et al. // Cancer. - 1989. - 64 (9). - P.1914-21.
40. Pinder S.E. Laboratory Han-dling and histology reporting of breast specimens from patient who have received neoadjuvant chemotherapy / S.E. Pinder et al. // Histopathology. - 2007 - 50 (4). - P.409-17.
41. Сафронова В.Г. Неоднозначность роли нейтрофила в генезе опухоли / В.Г. Сафронова, В.Н. Мальцева // Цитология. - 2009. -С.469-474.
42. Долгушин И.И. Нейтрофильные внеклеточные ловушки и методы оценки функционального статуса нейтрофилов / И.И. Долгушин, Ю.С. Андреева, А.Ю. Савочкина - М.: Издательство РАМН. 2009. - 208 с.
43. Dolgushin I.I. Neutrophil extracellular DNA networks restrain growth of tumor cells, Internationale Medizinischer Kongress «Moderne Aspekte der Prophylaxe, behandlung und rehabilitation» / I.I. Dolgushin [et al.] //Euromedica Hannover. - 2013. - P.62-63.
44. Awwad M., North R.J. Immunologically mediated regression of a murine lymphoma after treatment

- with anti-L3T4 antibody. A consequence of removing L3T4 suppressor T cells from a host generating predominantly Lyt-2+ T cell mediated immunity/ M. Awwad, R.J. North // *J. Exp. Med.* - 1988. - Vol.168. - P. 2193-2206.
45. Baldwin R.W. Immunity to methylcholantrene-induced tumours in inbred rats following atrophy and regression of implanted tumours / R.W. Baldwin // *Br. J. Cancer.* - 1955. - Vol.9. - P.652-657.
46. Beatty G.L., Paterson Y. IFN-gamma can promote tumor evasion of the immune system in vivo by down-regulating cellular levels of an endogenous tumor antigen / G.L. Beatty, Y. Paterson // *J. Immunol.* - 2000. - Vol.165. - P. 5502-5508.
47. Beck-Engeser G.B. Point mutations in essential genes with loss or mutation of the second allele: relevance to the retention of tumor-specific antigens / G.B. Beck-Engeser et al. // *J. Exp. Med.* - 2001. - Vol. 194. - P. 285-300.
48. Beldegrun A., Kasid A., Uppencamp M. et al. Human tumor infiltrating lymphocytes. Analysis of lymphokine mRNA expression and relevance to cancer immunotherapy/ A. Beldegrun et al.// *J. Immunol.* - 1989. - Vol. 142ц12ц. - P. 4520-4526.
49. Казачков, Е.Л. Особенности лимфоцитарного состава микроокружения опухоли при местнораспространенном плоскоклеточном раке гортани различных степеней дифференцировки / Е.Л. Казачков, А.Ю. Шаманова, А.Б. Семенова. — Челябинск: Издательство ЮУГМУ, 2014. — с. 33-35.
50. Аничков, Н.М. Биология опухолевого роста (молекулярно-медицинские аспекты) / Н.М. Аничков, И.М. Кветной, С.С. Коновалов. — СПб: «Издат-во «Прайм-ЕВРОЗНАК», 2004. — с. 224.