

and V stages ( $n = 52$ ) were subjected to a general clinical examination, an office blood pressure (BP) measurement, assessment of serum levels of total calcium and phosphorus, calculation of phosphorus-calcium product, immunoassay of intact parathyroid hormone (IPTG) and OP. The intima-medial segment thickness (TIMS), indices of resistivity (RI) and pulsation (PI) of the common carotid artery, and the prevalence of calcification of the abdominal aorta (AA) were estimated using lateral radiography (in millimeters). It was found that the bone-mineral metabolism index was deteriorated with the progression of CKD as the statistically significant increase of serum level of phosphate, phosphorus-calcium product and IPTG, and a significant increase in the plasma OP concentration. Impairment of renal function was accompanied by progression vascular remodeling processes by way of an increase in TIMS, RI and a decrease in PI. A direct positive relationship was found between the level of OP and the calcification length of the AA ( $r = +0.35$ ;  $P < 0.05$ ), phosphatemia ( $r = +0.32$ ;  $P < 0.05$ ), IPTG ( $r = +0.49$ ;  $P < 0.05$ ) and TIMS ( $r = +0.37$ ;  $P < 0.05$ ). The performed statistical analysis indicated a possible key role of OP in the development of vascular calcification and structural alteration of the vessels in pre-dialysis stages of CKD.

**Key words:** chronic kidney disease, intima-medial segment thickness, vascular calcification, osteopontin.

УДК 618.19–006.6–076.5

Поступила 13.02.2015

Л. А. СИВАК, А. Н. ГРАБОВОЙ, Н. О. ВЕРЁВКИНА, С. А. ЛЯЛЬКИН,  
Н. М. МАЙДАНЕВИЧ, А. В. АСКОЛЬСКИЙ, М. Ю. КЛИМАНОВ (Киев)

## РОЛЬ ИММУННОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ В РАЗВИТИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Национальный институт рака <15a78natalia@gmail.com>

*Традиционно рак молочной железы (РМЖ) не рассматривают как типично иммуногенную опухоль. Тем не менее известно, что РМЖ является гетерогенной смесью различных молекулярных подтипов и инфильтрация ткани опухоли иммунокомпетентными клетками ассоциирована как с ответом на химиотерапию, так и выживаемостью определённых молекулярных подтипов РМЖ. Анализ работ различных исследовательских групп позволяет считать иммунные маркёры, такие как CD8+ лимфоциты, T-регуляторные клетки в опухоли, а также соотношение CD8/CD4T целесообразно использовать для стратификации групп риска при прогностически неблагоприятных типах РМЖ и как фактор прогнозирования эффективности анти-HER2 и химиотерапии при трижды негативном и HER2 гиперэкспрессирующими подтипами РМЖ.*

**Ключевые слова:** рак молочной железы, опухолевое микроокружение, химиотерапия, анти-HER2 терапия.

Во второй половине XX в. большое внимание исследователи в области биологии рака и терапии злокачественных опухолей уделяли генетическим и эпигенетическим изменениям в злокачественных клетках, запускающих процесс малигнизации. Тем не менее в настоящее время очевидно, что опухолевые клетки не действуют самостоятельно, а только в тесном взаимодействии с окружением опухоли [11]. Одни лишь опухолевые клетки не манифестируют онкологическое заболевание, они «заставляют» нормальные клетки организма, как находившиеся в органе, в котором формируется опухоль, так и клетки других органов и тканей «работать» на себя. Таким образом, опухоль является сложной биологической системой, тесно связанной с организмом, в котором она возникла и развивается [1, 2, 5, 10]. В последнее время постепенно признают, что именно опухолевое микроокружение является одним из ключевых факторов как опухолевой прогрессии, так и лекарственной устойчивости [16].

К факторам микроокружения опухоли относятся различные клетки и структуры, простые химические вещества и сложные макромолекулы, такие как микроциркуляция и перфузия, ангиогенез, метаболическое микроокружение (гипоксия, гликолиз, ограничение питания). К факторам стромального микроокружения относятся неопухолевые клетки – эндотелиальные, перициты, гладкомышечные, фибробласты, миофибробласты; внеклеточные молекулы: молекулы адгезии, факторы роста, гормоны, ферменты, метаболиты; внеклеточный матрикс. Иммунологическое микроокружение опухоли состоит из клеток и растворимых медиаторов. К клеткам относятся макрофаги, дендритные клетки, тучные клетки, ЕК-клетки, наивные лимфоциты и лимфоциты памяти, В-клетки, эффектор-ные Т-клетки (лимфоциты, хелперы, регуляторные Т-клетки, цитотоксические Т-клетки), эозинофильные гранулоциты, зрелые миелоидные клетки; к медиаторам – цитокины, хемокины; воспаление и его составляющие [2, 16]. Во многих исследованиях показано, что хроническое воспаление является фактором риска развития опухолей. Действительно хроническая избыточная экспрессия воспалительных медиаторов может способствовать прогрессированию и развитию метастазов [16].

Традиционно РМЖ не рассматривают как типично иммуногенную опухоль, однако известно, что РМЖ является гетерогенной смесью различных молекулярных подтипов и инфильтрация ткани опухоли иммунокомпетентными клетками ассоциирована как с ответом на неoadъювантную терапию [9, 15], так и с выживаемостью [3, 9, 12, 13] определённых молекулярных подтипов РМЖ. Иммунные клетки играют двоякую роль в канцерогенезе. Потенциально они могут либо быть проявлением противоопухолевого иммунного ответа, либо обладать проопухолевой активностью и стимулировать опухолевую прогрессию и ангиогенез [18–21]. Так, данные многих исследований указывают на то, что инфильтрация CD8+ клетками благоприятно влияет на прогноз при определённых молекулярных подтипах РМЖ [3, 12, 13]. Данные других исследований, наоборот, показывают негативное влияние инфильтрации опухоли иммунными клетками на прогноз заболевания [18, 20, 21]. Чёткое понимание функциональных особенностей и расшифровка фенотипа иммунокомпетентных клеток микроокружения РМЖ могут объяснить этот парадокс.

В области исследований иммунологических маркёров при РМЖ в настоящее время наиболее изучены факторы, прогнозирующие эффективность химиотерапии (ХТ) и прогностические факторы при трижды негативном и HER2new позитивном РМЖ. Эти данные получены на основе ретроспективного анализа больших клинических испытаний [3, 4, 6, 7, 9, 12, 15, 18]. Так, С. Denkert и соавт. [9] оценивали значимость опухолинфильтрирующих лимфоцитов как независимого фактора, прогнозирующего ответ опухоли на неoadъювантную ХТ при РМЖ. В этом ретроспективном исследовании авторы определяли внутриопухолевую инфильтрацию и лимфоцитарную инфильтрацию стромы опухоли по материалам двух клинических исследований неoadъювантных режимов ХТ на основе антрациклинов и таксанов GeparDuo (NCT00793377) и GeparTrio (NCT00544765). Исследование GeparDuo было многоцентровым, рандомизированным, сравнительным исследованием третьей фазы двух режимов неoadъювантной ХТ у больных с операбельным РМЖ. С июня 1999 г. по сентябрь 2001 г. в это исследование включено 913 больных операбельным РМЖ ( $T_{2-3}N_{0-2}M_0$ ). Конечной целью исследования GeparTrio была оценка уровня патоморфологической регрессии у больных, получивших от четырёх до шести дополнительных циклов ХТ по схеме ТАС после двух циклов инициальной ХТ по схеме ТАС. Больные, не ответившие на ХТ по схеме ТАС, получали четыре цикла винорелбина и капецитабина. С июля 2002 г. по декабрь 2005 г. в это исследование вошло 2090 больных РМЖ ( $T_{2-4}N_{0-3}M_0$ ). Для данного исследования С. Denkert и соавт. [8], в котором оценивали значимость опухолинфильтрирующих лимфоцитов, были использовали парафиновые блоки 1058 трепан – биопсий (исследование GeparDuo-218 больных, тренировочная

когорты; исследование GeparTrio-840 больных, подтверждающая когорты). Патоморфологическое исследование лимфоцитарной инфильтрации проводили на срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Внутриопухолевые лимфоциты определяли как мононуклеарные клетки в скоплениях опухолевых клеток или имеющие непосредственный контакт с опухолевыми клетками и оценивали как процент скопления опухолевых клеток, содержащих лимфоциты. Стромальные лимфоциты определяли как процент площади стромы опухоли, которая содержит лимфоцитарный инфильтрат без непосредственного контакта с опухолевыми клетками. В отчёте о результатах авторы сообщали, что частота полных патоморфологических ответов при лимфоцитодоминирующем РМЖ составила 42 % (тренировочная когорта) и 40 % (подтверждающая когорта), тогда как при опухолях без лимфоцитарной инфильтрации – только 3 % (тренировочная когорта) и 7 % (подтверждающая когорта).

Таким образом, это исследование показало, что можно выделить подгруппу карциномы молочной железы, которая характеризуется лимфоцитарным инфильтратом в опухолевой ткани и особенно выраженным ответом на ХТ [9]. На основе данных рандомизированного исследования BIG 02-98 Sh. Loi и соавт. [13] изучали взаимосвязь между степенью и локализацией лимфоцитарного инфильтрата и исходом заболевания у 2009 больных РМЖ с поражением аксиллярных лимфатических узлов. Конечными точками были общая выживаемость, безрецидивная выживаемость и взаимосвязь с видом ХТ. Медиана наблюдения – 8 лет. Результаты этой работы показали, что увеличение внутриопухолевой и стромальной лимфоцитарной инфильтрации опухоли на каждые 10 % при трижды негативном РМЖ было ассоциировано с уменьшением риска рецидива на 17 и 15 % соответственно. Также было отмечено снижение риска смерти от РМЖ при трижды негативном РМЖ на 27 и 17 % соответственно при увеличении на каждые 10 % внутриопухолевой и стромальной лимфоцитарной инфильтрации опухоли. У больных с HER2+ опухолями выявлена взаимосвязь между увеличением стромальной лимфоцитарной инфильтрацией опухоли и эффективностью ХТ антрациклинами (P = 042; OS, P = 018) [12].

Позже Sh. Loi и соавт. [12] провели проспективно-ретроспективное исследование, целью которого было подтвердить прогностическую значимость опухолинфильтрирующих лимфоцитов при впервые выявленном трижды негативном РМЖ, а также оценить значимость опухолинфильтрирующих лимфоцитов как предикативного фактора при оценке эффективности терапии трастузумабом больных РМЖ, по данным FinHER trial [13]. В этой работе были использованы результаты клинического исследования эффективности адъювантной терапии у больных ранним РМЖ. В FinHER trial включено 1010 больных РМЖ. У 778 женщин не выявлено HER2 позитивного РМЖ. Остальные 232 пациентки с HER2 позитивным РМЖ были рандомизированы в две группы: получающие или не получающие трастузумаба дополнительно к ХТ. Патоморфологическую оценку степени и локализации лимфоцитарной инфильтрации опухоли (внутриопухолевые и стромальные лимфоциты) проводили на срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Как и ожидалось, более выраженная лимфоцитарная инфильтрация опухоли в значительной степени была ассоциирована с отсутствием экспрессии ER и PR, амплификацией HER2, более высокой степенью злокачественности опухоли, высоким уровнем Ki-67, более частым поражением регионарных лимфатических узлов. Лмфоцитарная опухолевая инфильтрация при тржды негативном и HER2 позитивном РМЖ была выше по сравнению с люминальными типами РМЖ.

Результаты этого исследования подтвердили статистически достоверную связь между увеличением лимфоцитарной инфильтрации опухоли и снижением риска рецидива при трижды негативном РМЖ. Также авторы впервые получили данные, подтверждающие положительную взаимосвязь между высоким уровнем инфильтрации опухоли лимфоцитами и результативного назначения трастузумаба боль-

ным с HER2+ опухолям. Таким образом, несмотря на то, что противоопухолевый эффект трастузумаба опосредован непосредственным влиянием на опухолевые клетки, полученные результаты подчеркивают роль противоопухолевого иммунитета в эффективности анти-HER2 терапии. По мнению авторов, будущие исследования должны быть направлены на выяснение причин, почему те или иные виды трижды негативного и HER2 положительного РМЖ могут или не могут индуцировать противоопухолевый иммунный ответ и каким образом трастузумаб благоприятно изменяет иммунное микроокружение опухоли [13].

В исследовании Н. R. Ali и соавт. [3] приведены данные, позволяющие более точно выделить иммуногенные подтипы РМЖ. Несколько рабочих групп исследователей изучали такие иммунные маркёры, как CD8 и FOXP3 лимфоциты, на 12 439 образцах РМЖ. Цитотоксические (CD8+) и регуляторные (forkhead box protein3, FOXP3) Т-клетки определяли иммуногистохимическим методом. Цитотоксические Т-лимфоциты (CD8+) исследованы в 8978 образцах, а регуляторные Т-лимфоциты (forkhead box protein3, FOXP3) – в 5239 образцах. В результате исследования выявлено, что наличие CD8+ Т-клеток в ткани опухоли молочной железы связано с уменьшением риска смерти от РМЖ на 28 % в подгруппе ER негативных опухолей ( $n = 2402$ ). В подгруппе ER+/HER2+ ( $n = 483$ ) опухолей получен аналогичный результат. В этой же подгруппе отмечалось снижение смертности от РМЖ на 27 % при инфильтрате CD8+ Т-клеток в ткани опухоли. В подгруппе ER+ опухолей ( $n = 5956$ ) не выявлено различий в показателях выживаемости в зависимости от CD8+ инфильтрации опухоли. Напротив, авторы не доказали прогностической значимости FOXP3 клеток [3].

Оценивая данные других исследований, необходимо отметить, что роль FOXP3 клеток не так однозначна, как роль CD8+ клеток. Так, по данным S. M. Mahmoud и соавт. [14], степень инфильтрации FOXP3 клетками положительно коррелировала с увеличением степени злокачественности опухоли и отсутствием экспрессии рецепторов эстрогенов. Также степень инфильтрации FOXP3 клетками положительно коррелировала с экспрессией HER2 и базальным фенотипом опухоли. При унивариантном анализе инфильтрация FOXP3 клетками ассоциирована с неблагоприятным прогнозом.

Иммунная система также может опосредовать противоопухолевую активность различных видов специального противоопухолевого лечения. Некоторые противоопухолевые препараты, в том числе антрациклины и оксалиплатин, а также лучевая терапия индуцируют иммуногенную гибель клеток, что, в свою очередь, активизирует противоопухолевый иммунитет. Так, В. Ruffell и соавт. [18] провели проспективное исследование для оценки роли иммунного микроокружения у больных РМЖ, получавших и не получавших неоадьювантной ХТ. Образцы опухоли исследовали методом иммунофлуоресцентной проточной цитометрии в комбинации с иммуногистохимическим изучением образцов опухоли. Полученные результаты показали, что активизированные Т-лимфоциты преобладают в опухолевой ткани, тогда как клетки миелоидного ряда – в ткани «нормальной» молочной железы. Важно, что в остаточных опухолях у больных, получавших неоадьювантную ХТ, содержался больший процент иммунокомпетентных клеток и сопровождался увеличением соотношения CD8/CD4Т клеток и большим количеством гранзимэкспрессирующих CD8-клеток по сравнению с опухолями у больных, получивших вначале только хирургическое лечение. Эти результаты позволяют предположить, что при начальной оценке различий в иммунном микроокружении нормальной и опухолевой ткани можно определить степень влияния ХТ на наличие, состав и функциональные особенности иммунного микроокружения опухоли [18]. Таким образом, увеличение количества Т-лимфоцитов, а также цитотоксических CD8 + Т-лимфоцитов по сравнению с FOXP3 + regulatory T-cells (регуляторные Т-клетки) в опухоли после ХТ может указывать на благоприятный терапевтический эффект.

Получены интересные данные о влиянии иммунной системы на эффективность анти-HER2 терапии. Трастузумаб индуцирует антителозависимую, клеточно-опосредованную цитотоксичность. В результате увеличения арсенала эффективных анти-HER2 агентов значительные усилия исследователей направлены на расшифровку механизмов резистентности к анти-HER2 терапии. Несмотря на то, что изменения таких сигнальных путей, как PI3K/АКТ, ERK1/2, SRC, или потеря PTEN играют определённую роль в развитии устойчивости к анти-HER2 терапии, в настоящее время нет достоверных биомаркёров, позволяющих прогнозировать эффективность терапии трастузумабом или резистентность к ней. Тем не менее всё больше данных свидетельствует о том, что противоопухолевая активность трастузумаба прямо зависит от состояния врождённого и приобретённого противоопухолевого иммунитета [4, 8, 12, 19].

Несмотря на достигнутые успехи молекулярной биологии, иммунологии, химии, физики, которые позволили расшифровать базовые механизмы возникновения злокачественных опухолей, проблема разработки ряда принципиально новых по механизму действия противоопухолевых препаратов для лечения онкологических заболеваний является одной из самых актуальных. Результаты лечения злокачественных новообразований остаются неудовлетворительными. Почти во всех случаях в конечном итоге развивается рецидив заболевания с резистентностью к первоначально эффективным препаратам. Опухолевое микроокружение постепенно признают одним из ключевых факторов злокачественной прогрессии. Понимание динамики микроокружения и введение в клиническую практику методов качественного и количественного определения элементов микроокружения опухоли позволят осуществлять отбор больных для применения новых видов лечения, а также для индивидуализации терапии.

#### С п и с о к л и т е р а т у р ы

1. Заридзе Д. Г. Канцерогенез. – М.: Медицина, 2004. – 576 с.
2. Осипский С. П. Микроокружение опухолевых клеток и опухолевая прогрессия // Здоров'я України. – 2012. – № 12. – С. 34–35.
3. Ali H. R., Provenzano E., Dawson S.-J. et al. Association between CD8+ T-cell infiltration and breast cancer survival in 12 439 patients // *Ann. Oncol.* – 2014. – Vol. 25, N 8. – P. 1536–1543.
4. Andre F., Dieci M., Dubsy P. et al. Molecular Pathways: Involvement of Immune Pathways in the Therapeutic Response and Outcome in Breast Cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2012. – Vol. 19, N 1. – P. 28–33.
5. Coulie P., van den Eynde B., van der Bruggen P. & Boon T. Tumor antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy // *Nature Reviews Oncology.* – 2014. – Vol. 14, N 2. – P. 135–146.
6. Criscitiello Carmen. Tumor-Associated Antigens in Breast Cancer // *Breast Care.* – 2012. – N 7. – P. 262–266.
7. De Nardo D., Brennan D., Rexhepaj E. et al. Leukocyte Complexity Predicts Breast Cancer Survival and Functionally Regulates Response to Chemotherapy // *Cancer Discovery.* – 2011. – T 1. – P. 54–67.
8. Denkert C., Darb-Esfahani S., Loibl S. et al. Anti-cancer immune response mechanisms in neoadjuvant and targeted therapy // *Semin Immunopathol.* – 2011. – Vol. 33. – P. 341–351.
9. Denkert C., Loibl S., Noske A. et al. Tumor-Associated Lymphocytes As an Independent Predictor of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28, N 1. – P. 105–113.
10. Hanahan D., Weinberg R. A. The hallmarks of cancer // *Cell.* – 2000. – Vol. 100. – P. 57–70.
11. Hua Fang, Yves A. De Clerck. Targeting the Tumor Microenvironment: From Understanding Pathways to Effective Clinical Trials // *Cancer Res.* – 2013. – Vol. 73, N 16. – P. 4965–4977.
12. Loi Sh., Sirtaine N., Piette F. et al. Prognostic and Predictive Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in a Phase III Randomized Adjuvant Breast Cancer Trial in Node-Positive Breast Cancer Comparing the Addition of Docetaxel to Doxorubicin With Doxorubicin-Based Chemotherapy: BIG 02-98 // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31, N 7. – P. 860–867.



13. *Loi S., Michiels S., Salgado R.* et al. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial // *Ann. Oncol.* – 2014. – Vol. 25, N 8. – P. 1544–1550.
14. *Mahmoud S. M., Paish E. C., Powe D. G.* et al. An evaluation of the clinical significance of FOXP3+ infiltrating cells in human breast cancer // *Breast. Cancer Res. Treat.* – 2011. – Vol. 127. – P. 99–108.
15. *Mahmoud Sh., Paish E., Powe D. G.* et al. Tumor-Infiltrating CD8 Lymphocytes Predict Clinical Outcome in Breast Cancer // *J. Clin. Oncol.* – Vol. 29, N 15. – P. 1949–1955.
16. *Ming-Ju Tsai, Wei-An Chang, Po-Lin Kuo.* Tumor Microenvironment: A New Treatment Target for Cancer // *ISRN Biochemistry.* – 2014. – Article ID 351959.
17. *Park S., Jiang Z., Mortenson E. D.* et al. The therapeutic effect of anti-HER2/neu anti-body depends on both innate and adaptive immunity // *Cancer Cell.* – 2010. – Vol. 18. – P. 160–170.
18. *Ruffell B., Au A., Rugo H. S.* et al. Leukocyte composition of human breast cancer // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2012. – Vol. 109. – P. 2796–2801.
19. *Shiao S., Ganesan A., Rugo H., & Coussens L.* Immune microenvironments in solid tumors: new targets for therapy // *Genes & Development.* – 2011. – Vol. 25. – P. 2559–2572.
20. *Shigeoka M., Urakawa N., Nakamura T.* et al. Tumor associated macrophage expressing CD204 is associated with tumor aggressiveness of esophageal squamous cell carcinoma // *Cancer Sci.* – 2013. – Vol. 104, N 8. – P. 1112–1119.
21. *Stagg John & Allard Bertrand.* Immunotherapeutic approaches in triple negative breast cancer: latest research and clinical prospects // *Ther Adv. Med. Oncol.* – 2013. – Vol. 5, N 3. – P. 169–181.
22. *Zitvogel L., Tesniere A., Kroemer G.* Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion // *Nat. Rev. Immunol.* – 2006. – N 6. – P. 715–727.

#### РОЛЬ ІМУННОГО МІКРООТОЧЕННЯ В РОЗВИТКУ РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

*Л. А. Сивак, О. М. Грабовий, Н. О. Верьовкіна, С. А. Лялькін, Н. М. Майданевич,  
А. В. Аскольський, М. Ю. Кліманов (Київ)*

Традиційно рак грудної залози (РГЗ) не розглядають як типово імуногенну пухлину. Разом з тим відомо, що РГЗ є гетерогенною сумішшю різних молекулярних підтипів і інфільтрація тканини пухлини імунокомпетентними клітинами асоційована як з відповіддю на хіміотерапію, так і з виживаністю певних молекулярних підтипів РГЗ. Аналіз праць різних дослідницьких груп дозволяє дійти висновку, що такі імунні маркери, як CD8+ лімфоцити, Т-регуляторні клітини в пухлині, а також співвідношення CD8/CD4T доцільно використовувати для стратифікації груп ризику при прогностично несприятливих типах РГЗ, а також як предикативні фактори ефективності анти-HER2 терапії та хіміотерапії при тричі негативному і HER2 гіперекспресуючих підтипах РГЗ.

**Ключові слова:** рак молочної залози. пухлинне мікрооточення, хіміотерапія, анти-HER2 терапія.

#### IMMUNE MICROENVIRONMENT IN BREAST CANCER

*L. A. Sivak, A. N. Grabovyy, N. O. Verovkina, S. A. Lyalkin, N. M. Majdanevych,  
A. V. Askolsky, M. Yu. Klimanov (Kyiv, Ukraine)*

The National Cancer Institute

Traditionally, breast cancer has not been considered as a typical immunogenic tumor type. Nevertheless, it is well known that breast cancer is a heterogeneous mixture of different molecular subtypes and infiltration of tumor tissue by immunocompetent cells is associated with response to chemotherapy and survival in a certain molecular subtypes of breast cancer. Analysis of works of various research groups suggests that, immune markers, such as the presence of CD8 + lymphocytes, T regulatory cells in the tumor, as well as the ratio of CD8/CD4T should be used to stratify risk groups with prognostically unfavorable types of breast cancer as well as use as a factor in predicting the effectiveness of anti-HER2 therapy and chemotherapy for triple negative and HER2-overexpressing breast cancer subtypes.

**Key words:** breast cancer, tumor microenvironment, chemotherapy, anti-HER2 therapy.