

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ МИКРООКРУЖЕНИЯ ОПУХОЛИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. (ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ)

Тилляшайхов М.Н¹, Каххаров А.Ж², Юлдашходжаева Н.Б².

*Республиканский специализированный научно-практический медицинский
центр онкологии и радиологии¹*

Ташкентский государственный стоматологический институт²

Анотация. Рак молочной железы (РМЖ) по-прежнему остается наиболее распространенным видом злокачественных новообразований среди женщин и второй причиной смертности от онкологической патологии во всем мире. Несмотря на улучшение результатов лечения, у определенной группы пациенток РМЖ наблюдается прогрессирование заболевания .

Наиболее высокие показатели заболеваемости раком молочной железы наблюдаются в развитых странах, таких как США, страны Западной Европы. Однако в развивающихся странах также отмечается тенденция к росту заболеваемости раком молочной железы, в связи с изменением в репродуктивном поведении населения, изменением образа жизни и повышением продолжительности жизни населения .

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) по-прежнему остается наиболее распространенным видом злокачественных новообразований среди женщин и второй причиной смертности от онкологической патологии во всем мире. Несмотря на улучшение результатов лечения, у определенной группы пациенток РМЖ наблюдается прогрессирование заболевания .

Наиболее высокие показатели заболеваемости раком молочной железы наблюдаются в развитых странах, таких как США, страны Западной Европы. Однако в развивающихся странах также отмечается тенденция к росту заболеваемости раком молочной железы, в связи с изменением в репродуктивном поведении населения, изменением образа жизни и повышением продолжительности жизни населения.

Несмотря на улучшение результатов лечения, у определенной группы пациенток РМЖ наблюдается прогрессирование заболевания. Неудачи терапии рака обусловлены, тем фактом, что большинство противоопухолевых препаратов, используемых на сегодня, в основном действуют на опухолевые клетки. Однако, последние исследования, свидетельствуют о том, что биологическое поведение опухоли обусловлено не только опухолевыми

клетками, но и микроокружение опухоли (Tumor Microenvironment – TME), которое представлено в виде различных типов клеток, таких как эндотелиальные, стромальные и иммунные клетки. Клетки микроокружения и опухоли характеризуются комплексным взаимодействием между собой посредством межклеточных контактов, продукцией комплексов внеклеточного матрикса и растворимых факторов, которые и формируют TME. Динамическое взаимодействие между элементами TME и опухолевыми клетками может способствовать или препятствовать прогрессированию неопластического процесса. В частности, опухоль инфильтрирующие иммунные клетки, защищают организм от прогрессирования рака, устраняя иммуногенные опухолевые клетки, при этом, они также могут способствовать развитию резистентности опухоли к химиотерапии, посредством формирования иммуногенности опухоли, отбирая устойчивые опухолевые клоны, которые способны избежать иммунного ответа. Ранее РМЖ рассматривался как слабоиммуногенная злокачественная опухоль, которая в связи с низкой мутационной нагрузкой, не отвечает на действие иммунотерапии. На сегодняшний день в связи с развитием знаний в области иммунологии опухоли и роли иммунной системы в процессе прогрессирования РМЖ стало возможным улучшение результатов лечения с использованием иммунотерапии. При этом необходимо учитывать, что важную роль в ответе РМЖ на терапию играют субпопуляции иммунных клеток опухолевого микроокружения. Необходимо отметить, что развитие механизмов развития резистентности к иммунотерапии при РМЖ, обусловлено вовлечением иммунных клеток и установлению устойчивых ответов, ведущих к прогрессированию неопластического процесса.

В настоящее время различают несколько видов классификаций РМЖ, которые основаны на гистопатологических, иммуногистохимических и молекулярных характеристиках опухоли. Наиболее распространенным подтипом инвазивного РМЖ является инвазивный протоковый рак (80-85%), за которым следует лобулярная карцинома (10-15%). Важной с точки зрения определения выбора тактики лечения и прогноза является иммуногистохимическая классификация РМЖ, деление на подтипы при которой обуславливается экспрессией гормональных рецепторов, и рецепторов 2 эпидермального фактора роста человека (HER2neu). В большинстве случаев РМЖ представлен в виде гормоно-чувствительных опухолей и встречается у 75% пациенток РМЖ. При этом в 15-30% случаев РМЖ характеризуется экспрессией HER2neu рецепторов. Необходимо отметить, что в случае трижды негативного рака, который по данным различных авторов составляет 12-13% случаев, биологическое поведение опухоли характеризуется агрессивным течением и высокими показателями метастазирования и рецидивирования.

В связи с развитием молекулярной биологии РМЖ, в 8-м издании Руководства по стадированию РМЖ Американского объединенного комитета по раку в традиционное стадирование интегрировали и прогностические биомаркеры, такие как степень дифференцировки опухоли, наличие или отсутствие экспрессии ER, PR, HER2neu и результаты мультигенных тестов прогнозирования риска, что в свою очередь привело к комбинации традиционной анатомической, клинической и прогностической стадии неопластического процесса.

Хирургическое лечение РМЖ длительное время оставалось краеугольным камнем лечения РМЖ на ранней стадии и варьировало от радикальных мастэктомий до лампэктомий. В целях адекватного стадирования опухолевого процесса используется подмышечная лимфодиссекция, однако в настоящее время во многих странах мира методом определения поражения регионарных лимфатических узлов является биопсия сторожевого лимфатического узла. Адьювантное лечение с использованием химиотерапии и лучевой терапии используется в целях лечения резидуальной микрометастатической болезни и тем самым снижения частоты рецидивирования.

Современная классификация РМЖ основана на иммуногистохимической, патогистологической и молекулярной характеристике опухоли. По данным различных авторов, наиболее часто встречающимся РМЖ является инвазивная протоковая (80-85%) и дольковая (10-15%) карциномы, в то время как редкие гистологические формы составляют оставшиеся < 1% всех инвазивных форм РМЖ. Иммуногистохимические особенности РМЖ являются важными критериями для определения тактики лечения пациенток и определения прогноза заболевания. Наиболее распространенным ИГХ подтипом РМЖ является гормонопозитивные формы и составляет около 75%. При этом, по данным ряда авторов, РМЖ с гиперэкспрессией HER2neu рецепторов варьирует от 15 до 30% случаев, в то время как трижды негативные формы РМЖ составляют от 12 до 31%.

В связи с углублением знаний в области молекулярной биологии в TNM классификацию AJCC Staging manual (8-е издание) в дополнение к анатомическим характеристикам были интегрированы прогностические характеристики (степень дифференцировки, экспрессия различных рецепторов, степень риска на основе мультигенетического теста).

Прогноз РМЖ сильно варьирует в зависимости от стадии заболевания и ИГХ статуса. К примеру, 5-летняя выживаемость при раннем РМЖ (0 и I стадии) составляет 100%, в то время как данный показатель составлял при II, III и IV стадии заболевания 93%, 72% и 22% соответственно. При этом прогноз

гормончувствительного РМЖ более благоприятный по сравнению с гормонегативным .

Прогрессирование является наиболее распространенной причиной смертности от РМЖ, при этом показатель развития локорегионального рецидива, по данным различных авторов, составляет до 10%, в то время как появление отдаленных метастазов варьирует от 10 до 30% . При этом необходимо отметить, что факторами риска прогрессирования заболевания являются низко- и недифференцированный РМЖ, трижды негативный и HER2neu позитивный РМЖ. К другим факторам развития рецидива РМЖ являются большие размеры опухоли, поражение лимфатических узлов и гормонегативный РМЖ . Необходимо отметить, что с внедрением новых химиотерапевтических препаратов увеличилась выживаемость пациенток с РМЖ, при этом ее эффективность разнородна и коррелирует с подтипами опухолей. Актуальной проблемой онкологической патологии является проблема применения чрезмерного лечения, что в свою очередь сопряжено с увеличением количества сопутствующих неблагоприятных исходов.

Неудачи противоракового лечения можно объяснить тем фактом, что большинство химиотерапевтических препаратов, используемых в настоящее время, главным образом нацелены на опухолевые клетки . Однако, последние результаты исследований, свидетельствуют о том, что РМЖ состоит не только из опухолевых клеток, но и из клеток микроокружения, состоящего из различных типов клеток, включая эндотелиальные, стромальные и иммунные клетки. Клетки, составляющие ТМЕ опухоли, подвергаются сложному взаимодействию с раковыми клетками посредством либо межклеточных контактов, либо продукции комплексов внеклеточного матрикса и растворимых факторов, формирующих ТМЕ. Непрерывное и динамичное взаимодействие между опухолью и клетками микроокружения могут способствовать или препятствовать прогрессированию онкологического процесса . К примеру, инфильтрирующие опухоль иммунные клетки оказывают протективное воздействие на опухоль, устраняя иммуногенные раковые клетки, но в то же время они могут способствовать развитию резистентности опухоли к терапии, формируя иммуногенность опухоли и отбирая более устойчивые опухолевые клоны, способные избежать иммунного ответа . Несмотря на то, что РМЖ ранее считался слабоиммуногенным злокачественным новообразованием, который не отвечает на иммунотерапию из-за низкой мутационной нагрузки, представление о роли иммунной системы в прогрессировании РМЖ привело к применению иммунотерапии, что в свою очередь благоприятно отразилось на исходах РМЖ . Тем не менее, клетки иммунной системы вовлечены в развитие механизмов

резистентности к химиотерапии и иммунотерапии РМЖ, что препятствует установлению устойчивых ответов, ведущих к прогрессированию заболевания.

В ходе эволюционной истории опухоли устанавливается сложная и динамичная связь между опухолевыми клетками и клетками в ТМЕ, формируя несколько отличительных признаков опухоли, таких как устойчивая пролиферативная передача сигналов, предотвращение иммунного разрушения, индукция ангиогенеза и активация инвазии и метастазирования. Важно отметить, что разные типы иммунных клеток играют определенную роль, создавая прочную сеть перекрестных помех с раковыми клетками.

В этом смысле иммуноредактирование опухоли популяциями врожденных и адаптивных иммунных клеток, которые вместе составляют так называемую иммунную микросреду рака молочной железы (BCIM), является важным фактором, определяющим прогрессирование опухоли. Иммуноредактирование — это динамический процесс, который состоит из трех этапов, в частности, устранения, равновесия и побега. Элиминация — это первый этап, также называемый иммунонадзором, на котором трансформированные клетки уничтожаются компетентной иммунной системой, способной активировать сильный иммунный ответ против рака. Во время фазы равновесия опухолевые клетки, пережившие фазу элиминации, и иммунные клетки взаимно формируют друг друга. Баланс между опухолью и иммунной системой устанавливается при селекционном давлении на опухолевые клетки, генетически нестабильные и быстро мутирующие. Варианты опухолевых клеток, которые приобрели устойчивость к элиминации, затем вступают в фазу ускользания, завершающую стадию процесса, когда опухоль растет и становится клинически очевидной. Фаза ускользания характеризуется прогрессивным установлением иммуносупрессивного ТМЕ.

Выводы. Таким образом, углубление знаний в области изучения опухоли при РМЖ, роль ее инфильтрирующих опухоль, субпопуляций иммунных клеток, их влияние на прогрессирование заболевания и ответа на проводимую терапию, позволит разработать более эффективные методы лечения РМЖ. Кроме того, стратификация рисков пациенток в зависимости от экспрессии маркеров микроокружения, позволит разработать дифференцированный подход к терапии РМЖ.

