

Взаимодействие опухоли и организма как актуальное направление научных исследований

В настоящее время в исследованиях, посвященных опухолевому росту, проблеме взаимоотношений опухоли и организма посвящается центральное место. Накоплено огромное количество теоретического, экспериментального и клинического материала в области молекулярной и клеточной онкологии, что свидетельствует о многогранности и разнообразии механизмов канцеро- и антиканцерогенеза, которые могут быть реализованы на всех уровнях организации биологической системы.

О сложных взаимодействиях опухоли и организма, а также о последних тенденциях в изучении данного направления рассказал директор Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии (ИЭПОР) им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины (г. Киев), академик НАН Украины, доктор медицинских наук, профессор Василий Федорович Чехун.

На чем основывается пристальный научный интерес к процессам, происходящим в микроокружении опухоли?

— Несмотря на впечатляющие результаты, которые были получены в течение последних десятилетий, центральная проблема онкологии — значительное повышение эффективности лечения — все еще далека от своего решения. Сегодня по-прежнему остаются неясными причины и механизмы метастазирования, проявления органной и тканевой специфичности этого процесса, а также способность опухолевых клеток избегать иммунного распознавания. Расшифровка генома человека привела к пониманию того, что крайне важно рассматривать опухоль как часть организма и изучать онкологический процесс как динамичный объект, подлежащий постоянным изменениям. Для современных исследований рака характерен растущий интерес к изучению того, как клетки опухоли взаимодействуют с нормальными клетками и неклеточными субстанциями, которые их окружают. В экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что микроокружение опухоли играет важную роль в злокачественной прогрессии и исходе заболевания.

Успехи в изучении биологии злокачественных опухолей выдвинули на первый план значимость стромальных клеток, а также продуцируемых ими факторов как регуляторов канцерогенеза. Так, в последнее время мы наблюдаем формирование новой точки зрения, согласно которой особенности каждой опухоли развиваются в результате взаимодействия клеток собственно опухоли и ее стромы. Сегодня известно, что раковые клетки способны использовать здоровые системы организма, чтобы увеличить опухолевую прогрессию; вместе с тем лечебные мероприятия, направленные на предотвращение этого процесса, остаются мало изученными. Полное понимание сложной взаимосвязи между опухолью и организмом необходимо для разработки новых методов терапии, которые помогут защитить организм человека. Расшифровка молекулярных механизмов формирования этого взаимодействия должна способствовать созданию инновационных подходов к лечению, которые позволят склонить чашу весов взаимодействия опухоль—организм в пользу последнего.

Какова история изучения проблемы?

— Концепция о том, что взаимодействие опухоли и организма играет важную роль в развитии онкологического процесса и метастазирования, не нова. Впервые гипотезу о роли соединительной ткани в патогенезе онкологических заболеваний выдвинул немецкий ученый Thiersch в 1865 г. Развивая эту идею, выдающийся патолог, основоположник отечественной экспериментальной онкологии А.А. Богомолец утверждал, что «рак едва ли может возникнуть в организме, ретикулоэндотелиальная система которого обнаруживает достаточную сопротивляемость» и впервые ввел понятие «раковый диатез», под которым он понимал предрасположенность организма к формированию в нем опухоли. Продолжая эти идеи, ученый пришел к отрицанию автономного развития опухолевого процесса в организме, установив наличие местного и общего воздействия его на организм и ответной реакции со стороны последнего. Основоположник отечественной школы онкологов Р.Е. Кавецкий в 1937 г. наблюдал два связанных между собой процесса: местное образование зачатка опухоли и опухолевую диспозицию — общие изменения в организме,

обуславливающие возможность превращения первичного очага в развивающийся онкологический процесс.

В середине XX в. значительное внимание взаимоотношениям опухоли и организма уделялось в работах Р. Бегга, в которых акцентировалось внимание на том, что опухоль не только захватывает продукты обмена, но и выделяет в кровь вещества, вызывающие структурные и функциональные изменения в тканях всего организма. Впоследствии эти данные были подтверждены исследовательскими группами, изучающими различные стадии онкологического процесса. Проблемы взаимоотношения опухоли и организма, а также противоопухолевой защиты впервые комплексно обсуждались на VIII Международном противораковом конгрессе, проходившем в г. Москве (РФ) в 1962 г. под председательством Р.Е. Кавецкого. Следует отметить, что в монографии этого выдающегося ученого «Взаимоотношения опухоли и организма» в качестве основных механизмов взаимодействия опухоль—организм указаны иммунологические, обменные и гормональные факторы, отмечена опосредованная роль нервной системы. Свое дальнейшее развитие эта концепция получила в работах учеников школы Р.Е. Кавецкого.

Углубление интереса к проблеме, которая сейчас разрабатывается на современном методическом уровне, вызвало исследование R.S. Kerbel (1995), в котором заострено внимание на роли тканеспецифического контроля в процессе метастазирования отдельных опухолевых клеток. Отмечено, что матричные металлопротеиназы, секретируемые клетками стромы, могут поддерживать микрометастатические очаги в дремлющем состоянии. С этими экспериментальными наблюдениями хорошо согласуются новые данные, полученные в 2004–2009 гг. при исследованиях гистологических срезов разных органов и тканей лиц возрастом 50–70 лет, умерших от различных не связанных с онкологическим заболеванием причин. Было выявлено, что обособленные популяции опухолевых клеток встречаются почти в 100% случаев, при этом регистрируемая частота заболеваемости раком составляла 0,1% случаев. Способность опухолевых клеток к пребыванию в латентном состоянии, нередко в течение длительного времени, признана одной из актуальнейших проблем клинической онкологии и сегодня является объектом интенсивных исследований.

В настоящее время известно, что рак представляет собой гетерогенную группу патогенетических процессов, которые способны бесконтрольно пролиферации трансформированных клеток и их метастазированию, а также обеспечивают эволюцию заболевания в ответ на состояние организма. Недавние исследования You и Jones (2012) позволяют предположить, что познание взаимоотношения между генетическими и эпигенетическими процессами открывают новые возможности для лечения. Nahanan и Coussens (2012) была выдвинута новая концепция о том, что опухолевые клетки не вызывают заболевание сами по себе, а скорее, вовлекают в совокупный патологический процесс нормальные клетки организма.

Каковы современные представления о микроокружении опухоли, а также о его роли в развитии онкологического процесса?

— Микроокружение опухоли можно рассматривать как совокупность метаболических, стромальных и иммунологических компарментов, которые сосуществуют в очень четком взаимодействии. С одной стороны, метаболические факторы (гипоксия, кислоты, интерстициальное давление) играют важнейшую роль в формировании клеточных компонентов в опухоли и реконструкции ее стромальных компонентов. Метаболическое микроокружение опухолевых клеток сегодня рассматривается как отдельное стратегическое направление в решении проблемы взаимоотношения опухоли и организма. С другой стороны, нестабильность генома, которая лежит в основе прогрессирования заболевания, модулируется опухолевой



В.Ф. Чехун

прогрессией. Стромальный компонент опухоли состоит из многих типов клеток, в частности фибробластов, миофибробластов, адипоцитов, эндотелиальных клеток, перицитов, иммунных клеток и т. д. Именно взаимопроникновения между опухолевыми и стромальными клетками приводят к росту опухоли и прогрессированию заболевания.

Стромальное микроокружение опухолевых клеток занимает особое место во взаимодействии опухоли с организмом, предопределяя во многом исход процесса. Установлено, что в строме в большей или меньшей мере нуждаются практически все солидные и асцитные опухоли, а также лейкозы. К примеру, строма составляет 90% массы карциномы грудной железы, желудка и поджелудочной железы. Именно строма одновременно обеспечивает жизненно важные коммуникации, необходимые для роста опухоли, и до определенного момента налагает ограничения на распространение опухолевых клеток. Активное развитие исследований, посвященных этой проблеме, в последние годы даже привело к появлению нового термина «строматогенез».

Количественные и качественные параметры стромы вариabельны. Показано, что опухолевые клетки изменяют окружающую их соединительную ткань и модулируют метаболизм здоровых клеток организма в сторону, благоприятствующую росту опухоли. Ключевая роль стромы как важной составляющей во взаимоотношениях опухоли и организма определяется тем, что именно здесь происходит взаимодействие всех регуляторных систем организма: нервной, иммунной, эндокринной. Кроме того, строма заселена разными типами клеток: клетками иммунной системы (лимфоцитами, дендритами), клетками, участвующими в воспалительных процессах (моноцитами, нейтрофилами, гранулоцитами), миофибробластами, стволовыми клетками, а также клетками кровеносных сосудов. Это сложное молекулярно-клеточное «переплетение» определяет соотношение уровня ростовых факторов, цитокинов, нейропептидов, нейротрофинов, гормонов, а также ферментов и их ингибиторов.

Значительное количество исследований, посвященных изучению связи опухоли и организма, выполнены сотрудниками ИЭПОР в 1980 гг. и опубликованы в ряде монографий. К сожалению, в силу разных причин это важное направление длительное время оставалось в забвении. Сегодня мы можем наблюдать ренессанс данного направления исследований. В частности, результаты испытаний Pyter и соавт. показали, что опухоль, с одной стороны, является мощным индуктором медиаторов воспаления, таких как IL-1, IL-6, TNF, с другой — через систему глюкокортикоидных реакций она влияет на гипоталамно-гипофизарно-надпочечниковую систему и вызывает депрессивное состояние.

В чем заключается специфика иммунных реакций, происходящих в микроокружении опухоли?

— Иммунные клетки микроокружения опухоли играют важную роль в регуляции процесса прогрессии онкологического заболевания. Развивается парадоксальная ситуация, когда иммунная система организма не имеет возможности атаковать опухолевые клетки. В то же время известно явление, когда опухоль мобилизует клетки иммунной системы, чтобы помочь опухолевым клеткам расти и развиваться. Таким образом, модуляция иммунных реакций на опухоль может оказаться довольно интересной с точки зрения разработки новых стратегий лечения и профилактики рака.

Следует признать необходимость активизации доклинических и клинических исследований, направленных на уточнение механизмов влияния микроокружения опухоли на формирование неадекватного ответа иммунной системы организма на рост опухоли и злокачественную прогрессию. Эти исследования будут полезны для совершенствования диагностики и прогноза рака, лечения

онкологических больных, а также позволяют реализовать главную задачу современной терапии – включить персонализацию лечения рака в клиническую практику.

Каковы современные представления о взаимосвязи опухоли и воспалительных процессов?

— Еще в XIX в. Р. Вирхов указал на связь между воспалением и активацией канцерогенеза. Позже И.И. Мечников (1892) и многие другие исследователи отмечали схожесть в развитии этих патологических процессов, не акцентируя внимания на ключевой роли воспаления в инициации канцерогенеза. Не так давно Lin и Pollard (2007), наблюдая накопление Т-клеток, натуральных киллеров (NK) и особенно макрофагов в опухолевом очаге, обратили внимание на схожесть основных признаков воспаления и опухолевого процесса. В настоящее время установлено, что макрофаги являются одним из главных компонентов лейкоцитарной инфильтрации и во многих случаях могут составлять до 70% всей клеточной массы опухоли. А. Montovanni и соавт. (2002) показали, что в опухолевом очаге преимущественно накапливаются макрофаги II типа, которые в здоровых тканях опосредуют воспалительную реакцию, способствуют инициации ангиогенеза и тканевому ремоделированию. Однако в опухолевом очаге они не активируются для нейтрализации трансформированных клеток, как это происходит в здоровых тканях.

Эпидемиологические исследования, проведенные в последние два десятилетия, показали, что воспаление способствует развитию как минимум 15% случаев всех форм рака. В частности, ассоциация канцерогенеза с хроническим воспалением убедительно подтверждена при гастритах и гепатитах, вызванных, соответственно, *Helicobacter pylori* и вирусами гепатита В и С, при этом противомикробная терапия достоверно снижала частоту рака желудка и печени. Аналогичные результаты наблюдаются при раке шейки матки, вызываемой вирусом папилломы, и лимфомах, вызываемых вирусом Эпштейна-Барр. В показательном эксперименте Sieweke и соавт. (1989) показано, что даже онкогенный вирус Rous, который трансформирует фибробласты в культуре клеток, не способен индуцировать опухоли у цыплят без воспалительной реакции.

В настоящее время известно, что медиаторы воспаления посредством активации радикалов кислорода и азота индуцируют генные мутации, модифицируют ключевые

сигнальные белки, затрагивают многие аспекты злокачественного роста, в том числе пролиферацию, дифференциацию и апоптоз. Другие продукты воспаления, включая цитокины, факторы роста и транскрипции, такие как NF- κ B, модифицируют экспрессию опухолевоассоциированных генов. Особая роль в этом процессе уделяется гипоксигенным транскрипционным факторам, поскольку они являются координаторами экспрессии огромного количества генов.

Продолжительность, нарастание, агрессивность местных явлений и их синхронизация способствуют нарушению координирующей роли иммунной и нейроэндокринной систем, формирующих параметры памяти патологического процесса, а функцию контроля динамических процессов, скорее всего, берут на себя первичный очаг и его микроокружение. Иными словами, инициатива во взаимоотношениях организм—опухоль принадлежит опухоли, так как она становится центром онкоэнергетических причинно-следственных отношений. Онкоэнергетика позволяет понять и описать доминантные процессы, возникающие при прогрессировании опухолевой болезни, которые сопровождаются нарушением пролиферативно-апоптотического баланса и активацией миграционной программы трансформированных клеток.

Каково современное представление о механизмах метастазирования?

— На сегодняшний день тонкие механизмы формирования метастазов опухоли остаются не ясными, и, вероятно, это является одной из причин, почему ныне существующие прогностические маркеры не являются эффективными. Проведенные в последние годы исследования представляют предварительные результаты о влиянии на метаболический и стромальный компартменты микроокружения опухоли, феномен ускользания опухолевых клеток из первичной опухоли и распространения в организме. Согласно современным представлениям, клетки в пределах опухолевой массы представляют собой смешанную популяцию онкогенных и неонкогенных клеток с большой фенотипической и генетической гетерогенностью. Высказано предположение, что только одна субпопуляция из них – рак-инициирующие клетки (CIC) – обладают способностью к метастазированию. Таким образом, как не все опухоли являются метастазирующими, так и в пределах одной опухоли не все клетки способны к метастазированию. Существуют убедительные данные

о том, что внутриопухолевая гетерогенность является одним из основных факторов прогрессии опухоли и побочным продуктом процессов селекции при прогрессировании заболевания, а также тонких взаимодействий между опухолью и организмом.

Сегодня общепризнано, что развитие метастазов – это последний шаг прогрессии опухоли, который и является заключительным этапом сложного сценария ее взаимоотношений с организмом. Показано, что приобретение клеткой метастатических свойств начинается еще до того, как они мигрируют из первичной массы опухоли. Несмотря на всестороннее изучение опухолевых клеток, причины метастазирования остаются не до конца ясными. В значительной мере это обусловлено недостаточной изученностью роли микроокружения первичной опухоли и/или ткани-мишени метастазирования.

К настоящему времени получены данные о том, что злокачественные опухоли могут создавать соответствующие условия для колонизации в отдаленных тканях. В результате получается так называемая преметастатическая ниша – метаболические изменения в микроокружении ткани-мишени, развивающиеся прежде, чем опухолевые клетки туда диссеминаруют. Показано, что появление злокачественных клеток в ткани-мишени связано с локальной перестройкой стромы, местными изменениями сигналов роста, цитокиновой регуляцией, реакцией неспецифического и специфического иммунитета, метаболизма в целом.

Несмотря на прогресс научных исследований в данной области, все еще остаются открытыми принципиально важные вопросы.

- Почему опухолевые клетки в пределах первичной опухоли в разной мере приобретают способность к инвазии и метастазированию?
- Что определяет колонизацию клетками разных опухолей того или иного конкретного органа-мишени?
- Почему формируются оккультные (латентные) метастазы, что определяет длительность периода их покоя и какие факторы обуславливают вторичный опухолевый рост?
- Каковы причины отсутствия прогресса в борьбе с метастазированием?
- Могут ли быть источником метастатического процесса клетки внеопухолевого происхождения?

Подготовила Катерина Котенко

Прогноз показателей смертности от злокачественных новообразований в Европе на 2013 год

На сегодня опубликована статистика смертности от рака в Европейском союзе (ЕС) и в 6 странах – членах ЕС с наибольшим населением за 2011 и 2012 гг. Целью настоящего анализа было спрогнозировать онкологическую смертность в ЕС на 2013 год.

Методы. С помощью логарифмических моделей Пуассона на основании статистики смертности Всемирной организации здравоохранения и популяционных баз данных были рассчитаны ожидаемое количество случаев смерти и стандартизированные по возрасту показатели смертности на 2013 г. для всех злокачественных новообразований в целом и для рака отдельных локализаций.

Результаты. В 2013 г. в ЕС ожидается 1 314 296 летальных исходов от рака (737 747 среди мужского населения и 576 489 в женской популяции). По сравнению с показателями за 2009 год в 2013 г. смертность от рака снизится на 6% (до 140,1/100 тыс.) у мужчин и на 4% (до 85,3/100 тыс.) у женщин. Стандартизированные по возрасту показатели смертности составят (на 100 тыс. мужчин и женщин соответственно): от рака желудка – 6,6 и 2,9; рака кишечника – 16,6 и 9,5; рака поджелудочной железы – 8,0 и 5,5; рака легких – 37,1 и 13,9; лейкоза – 14,6 и 2,6; рака предстательной железы – 10,5; рака грудной железы (женщины) – 14,6; рака матки – 4,7. Для всех новообразований отмечаются благоприятные тенденции, за исключением рака поджелудочной железы и рака легких у женщин.

Выводы. В 2013 г. в ЕС продолжится снижение смертности от рака. Рак поджелудочной железы выйдет на 4-е место среди причин смерти от злокачественных новообразований у мужчин и женщин. Если тенденция в отношении летальности от рака легких у женщин сохранится, то в ближайшие годы эта опухоль станет самой распространенной причиной смерти от рака у женщин, вытеснив на 2-е место рак грудной железы.

Malvezzi M., Bertuccio P., Levi F. et al. *European cancer mortality predictions for the year 2013. Ann Oncol.* 2013; 24 (3): 792-800.

Противодиабетические препараты и риск гепатоцеллюлярной карциномы: систематический обзор и метаанализ

В многочисленных доклинических и наблюдательных исследованиях было установлено, что противодиабетические препараты могут влиять на риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) у пациентов с сахарным диабетом

(СД). Целью настоящей работы было провести систематический обзор и метаанализ исследований, в которых изучался эффект метформина, тиазолидиндионов, производных сульфонилмочевины (ПСМ) и/или инсулина на риск ГЦК.

Методы. Проведен систематический поиск в базах данных Medline, EMBASE и Web of Science за период до 2012 г. Исследования включали в метаанализ, если в них изучалась и четко обозначалась терапия метформином, тиазолидиндионами, ПСМ и/или инсулином; сообщались исходы ГЦК у пациентов с СД; рассчитывались показатели относительного риска (ОР) или имелись данные для его расчета. Суммарные показатели ОР и 95% доверительные интервалы рассчитывали с помощью модели случайных эффектов.

Результаты. В анализ вошли 10 исследований, в которых было зарегистрировано 22 650 случаев ГЦК у 334 307 пациентов с СД 2 типа. Метаанализ наблюдательных исследований показал снижение риска ГЦК на 50% при лечении метформином (n=8 исследований; ОР 0,50; 95% ДИ 0,34-0,73) и повышении этого риска на 62 и 161% на фоне терапии ПСМ (n=8 исследований; ОР 1,62; 95% ДИ 1,16-2,24) и инсулином (n=7 исследований; ОР 2,61; 95% ДИ 1,46-4,65) соответственно. Post hoc анализ рандомизированных контролируемых исследований не выявил какой-либо значимой ассоциации между приемом противодиабетических препаратов и риском ГЦК.

Выводы. Противодиабетические препараты могут модифицировать риск развития ГЦК у пациентов с СД, особенно в западной популяции. Тем не менее влияние отдельных классов препаратов следует интерпретировать с осторожностью, учитывая естественный канцеромодифицирующий эффект в группе сравнения.

Singh S., Singh P.P., Singh A.G. et al. *Anti-Diabetic Medications and the Risk of Hepatocellular Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol.* Опубликовано онлайн 5 февраля 2013 г.

Отдаленные исходы у пациентов с пищеводом Барретта и тяжелой дисплазией или раком пищевода in situ, перенесших эндолуминальную терапию с попыткой излечения

Эндолуминальная терапия – один из вариантов лечения для пациентов с пищеводом Барретта (ПБ) с тяжелой дисплазией и большим раком пищевода (РП) in situ. Целью исследования было оценить отдаленные исходы у пациентов, перенесших эндолуминальную терапию с попыткой полного

устранения дисплазии / кишечной метаплазии пищевода.

Методы. В ретроспективное исследование включали пациентов с БП и РП, которым была проведена эндолуминальная терапия с применением резекции, фотодинамической терапии, радиочастотной абляции и/или аргоноплазменной коагуляции. Лечение было индивидуализированным и выбиралось в зависимости от характеристик пациента и опухолевого очага. Оценивали частоту полного устранения дисплазии / кишечной метаплазии и частоту рецидивов.

Результаты. В исследование включили 166 пациентов, которые после лечения наблюдались не менее 1,5 лет. Полное устранение дисплазии было достигнуто у 157 больных (95%), дисплазии и кишечной метаплазии – у 137 (83%). После терапии пациентов наблюдали в среднем 33 мес (от 18 до 58 мес). Среди больных, у которых была достигнута полная элиминация дисплазии / кишечной метаплазии, рецидив последней развился у 48 (35%), дисплазии – у 12 (9%). Среди пациентов, у которых была полностью устранена только дисплазия, ее рецидив был выявлен у 6 из 19 (32%) участников. Одно- и многомерный анализ показал, что факторами риска рецидива дисплазии и/или карциномы были многоочаговая дисплазия и возраст пациента. Полная элиминация кишечной метаплазии была протекторным фактором только в одномерном анализе. При повторном лечении ремиссия была достигнута в 90% случаев. У 42 пациентов (23,9%) наблюдались осложнения, в том числе у 21 (11,9%) – стриктуры, имел место 1 случай смерти, обусловленной вмешательством.

Выводы. Мультиимодальная эндолуминальная терапия при ПБ с тяжелой дисплазией и РП in situ стадии, проводимая с попыткой полного устранения кишечной метаплазии, является эффективным методом лечения и ассоциируется с низкой частотой рецидива и карциномы. Тем не менее примерно в трети случаев развивается рецидив кишечной метаплазии, что требует длительного эндоскопического контроля даже после полной элиминации очагов.

Guarner-Argente C., Buoncristiano T., Furth E.E. et al. *Long-term outcomes of patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia or early cancer treated with endoluminal therapies with intention to complete eradication. Gastrointest Endosc.* 2013; 77 (2): 190-199.

Подготовил Алексей Терещенко

ОНКОДАЙДЖЕСТ