

ЗНАЧЕНИЕ ХАРАКТЕРИСТИК МИКРОСТРУКТУРЫ ПЕРИТУМОРОЗНОЙ ЗОНЫ (PTZ) ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ МЕТАСТАЗОВ В ИХ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ

THE SIGNIFICANCE OF THE MICROSTRUCTURE CHARACTERISTICS OF THE CEREBRAL METASTASES' PERITUMORAL ZONE (PTZ) IN THEIR COMPLEX TREATMENT

A. Shchavinskaya

Summary. The metastatic cascade is a complex dynamic process of secondary tumor formation, at each stage of which many mechanisms are involved. Most often in clinical practice, specialists must work on the second stage of metastasis, when metastatic cells have already colonized the brain, and the tumor focus is diagnosed using instrumental research methods. The area surrounding the tumor is a zone of surgical and therapeutic action to restrain the growth of the tumor focus.

Keywords: metastatic cascade, mechanotransduction, blood–brain barrier (BBB), CNC-cancer crosstalk, metabolic reprogramming, immune-checkpoint inhibitor (ICIs), M1- and M2-microglia.

Щавинская Ася Валерьевна

врач-нейрохирург, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Бурденко»
asyashavinskaya@gmail.com

Аннотация. Метастатический каскад — сложный динамический процесс образования вторичной опухоли, на каждом этапе которого задействованы множество механизмов. Чаще всего в клинической практике специалистам приходится воздействовать на второй этап метастазирования, когда метастатические клетки уже колонизировали головной мозг, а опухолевый очаг диагностируется с помощью инструментальных методов исследования. Область, окружающая опухоль, является зоной хирургического и терапевтического воздействия для сдерживания роста опухолевого очага.

Ключевые слова: метастатический каскад, механотрансдукция, гемато-опухолевый барьер (ГОб), CNC-cancer crosstalk, метаболическое перепрограммирование, ингибиторы контрольных точек (ICIs), M1- и M2-микроглия.

Введение

Метастазы в головной мозг на определенном этапе заболевания развиваются у 30–40 % онкологических пациентов [17]. В настоящее время ни одна из опций в лечении церебральных метастазов не достигла удовлетворительной эффективности при контролируемых побочных эффектах, и показатели пятилетней выживаемости остаются низкими [4]. Средняя продолжительность жизни после обнаружения метастазов в головном мозге составляет около 4–6 мес. [6]. Метастатические клетки обладают свойствами, позволяющими им преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), избегать воздействия иммунной системы и выживать в уникальной микросреде головного мозга. Метастатическая колонизация осуществляется посредством сложной и динамичной коммуникации между метастатическими клетками и окружающей средой, что приводит к созданию благоприятных для опухоли условий [1]. Характеристики микросреды при этом также могут меняться с течением времени, способствуя дальнейшей адаптации опухоли и прогрессированию заболевания. В перепрограммировании фенотипов клеток раковой опухоли задействованы как генетические, так и эпигенетические процессы, изменяющие под влиянием сигналов окружения экспрессию и активность генов в клетках

[16]. Использование слабых мест, а также воздействие на физические и иммунные компоненты перитуморального микроокружения — это новая стратегия разработки эффективных методов лечения [3].

Методы

Представленная статья является обзором литературных источников, затрагивающих общее описание или значимые частные характеристики микроокружения церебральных метастазов, а также клиническое значение этих характеристик. Объект изучения во всех статьях — взрослые пациенты (возраст >18 лет) с метакронными или предшествующими вторичными опухолями головного мозга. Статьи были собраны в системах PubMed, eLIBRARY, Web of Science, основной акцент делался на публикации 2022–2024 гг. При этом использованные статьи более раннего периода затрагивают фундаментальные характеристики в нейроонкологии, которые не пересматривались за последующие годы.

Цель статьи — на основании собранных по литературным данным современных представлений о перитуморальном микроокружении церебральных метастазов показать важность учета характеристик этой структуры в комплексном лечении.

Результаты

Для проявления диссеминированного онкологического процесса необходимо завершение сложной последовательности молекулярно-биологических событий, называемой «метастатический каскад» [6]. Некоторые механизмы «метастатического каскада» остаются спорными, а последовательность, а также действующие на каждом его этапе факторы и кофакторы продолжают изучаться. Например, не до конца остается понятным происхождение метастатических клеток. По одной гипотезе, метастатическая клетка происходит из «опухолевой стволовой клетки» — трансформированной, способной к самообновлению и перестройке функциональных элементов в пределах своей клеточной линии стволовой клетки [6].

Активация онкогенов и инактивация некоторых генов-супрессоров опухолей как следствие нестабильности генома может привести к трансформации нормальных стволовых клеток в раковые стволовые клетки. Несколько генов, включая AKT, TRAIL и CXCL12, признаны генами-кандидатами для развития раковых стволовых клеток и метастазирования. Метастатические стволовые клетки могут демонстрировать более высокие уровни экспрессии некоторых генов (например, CXCR4, SDF1, VEGF), антиапоптотических белков (ингибиторов апоптоза семейства Bcl-2) и белков-переносчиков (BCRP и P-гликопротеин) и могут оставаться в фазе G0, что объясняет их устойчивость к химиотерапии [15].

Альтернативная гипотеза происхождения метастатических клеток предполагает появление особой клеточной популяции уже в процессе прогрессирования онкологического процесса [6].

На начальных этапах метастатическая клетка претерпевает так называемую эпителиально-мезенхимальную трансформацию, которая приводит к потере клеточной адгезии, появлению мобильности клеток. Далее циркулирующие опухолевые клетки, посредством выделяемых ими протеолитических ферментов разрушают базальную мембрану эндотелиоцитов, проникают в сосудистое русло, по которому транспортируются в орган-мишень [6].

Давно признано, что большинство злокачественных опухолей показывают органоспецифическую картину метастазирования. Например, карциномы толстой кишки метастазируют обычно в печень и легкие, но редко в кости, кожу или мозг и почти никогда в почки, кишечник или мышцы [19]. Головной мозг чаще всего является мишенью для метастатических клеток рака легкого, меланомы, рака молочной железы [8].

Были предложены различные объяснения локализации метастазов, включая характеристики поверхности

опухолевых клеток, реакцию на хемотаксические факторы, адгезию между опухолевыми клетками и компонентами органа-мишени и реакцию на специфические факторы роста ткани хозяина. Обсуждается относительная важность ранее существовавших опухолевых субпопуляций со специфическими метастатическими свойствами и характеристик органной среды для определения метастатического самонаведения [14]. Альтернативное объяснение различных очагов опухолевого роста включает взаимодействие между метастатическими клетками и окружающей средой органа, возможно, с точки зрения специфического связывания с эндотелиальными клетками и реакции на местные факторы роста [14].

Перитуморальная зона (PTZ) представляет собой область головного мозга, окружающую опухоль, имеет ширину в несколько сантиметров и является местом специфических клеточных, молекулярных и рентгенологических изменений [7]. Есть работы, показывающие, что PTZ при церебральных метастазах состоит только из чистого вазогенного отека, поскольку вторичные злокачественные новообразования имеют тенденцию смещаться, а не проникать в окружающие ткани. Ожидается, что эти микроскопические характеристики приведут к изменению плотности PTZ на изображениях компьютерной томографии (КТ), но такие изменения слишком малозаметны для человеческого восприятия [7].

Опухолевое микроокружение ограничено гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ), состоит из различных типов клеток, включая эндотелиальные клетки, фибробласты, перициты, микроглию и астроциты, а также различные иммунные клетки с подавляющими или стимулирующими функциями [27]. При метастазировании в головной мозг циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК) нарушают целостность ГЭБ, выходят из сосудов, а далее адаптируются в паренхиме мозга [4, 14]. ГЭБ является первым шагом по колонизации головного мозга для ЦОК [4].

Хотя метастатический генотип содержит дополнительные генетические мутации, считается, что спектр его отклонений аналогичен спектру, обнаруживаемому при первичных поражениях. Однако существует ряд исследований, которые указывают на существование метастазов с отсутствием генетического сходства с первичной опухолью. В частности, Bissig и соавт. показали, что 30 % почечно-клеточных метастазов имеют почти полностью другой генотип по сравнению с клетками первичного очага, выделенными у того же пациента [15].

Специфические ЦОК экспрессируют маркеры на клеточной поверхности, которые позволяют им проникать в паренхиму головного мозга, облегчая трансцеллюлярный транспорт, что приводит к разрушению ГЭБ и образованию менее герметичного гемато-опухолевого

барьера (ГОб), который характеризуется множеством отличительных особенностей, включая неоднородную проницаемость и активный отток молекул [5], а также инфильтрированность его различными иммуносупрессивными клетками из периферического кровообращения [29].

Распространяющееся опухолевое поражение вызывает местные и дистальные изменения, которые могут напрямую поставить под угрозу жизнеспособность нейронов и сосудистую систему. Негерметичные и дисфункциональные сосуды приводят к задержке воды и метаболических отходов в нейропаренхиматозном пространстве, повышение давления интерстициальной и внутричерепной жидкости, что часто требует введения глюкокортикоидов для уменьшения отеков при злокачественных опухолях головного мозга [23]. Поскольку сосудистая сеть резко меняется во время роста опухоли, потребность в питательных веществах пролиферирующих раковых клеток требует использования существующих сосудов и/или создание новых посредством ангиогенеза [21]. Ангиогенез важен для снабжения организма кислородом, питательными веществами, факторами роста, гормонами и протеолитическими ферментами, которые контролируют свертывающую и фибринолитическую системы, а также распространение опухолевых клеток в отдаленные участки [14]. Несмотря на обсуждаемую важность неоангиогенеза, в нескольких исследованиях было показано, что как первичные опухоли головного мозга, так и метастатические могут прогрессировать без ангиогенеза и использовать для своего роста сосуды «хозяина» либо иметь смешанный вариант кровоснабжения [24].

Опухоли могут увеличивать кровеносные сосуды через другие механизмы: постнатальный васкулогенез, инвагинация, сосудистая мимикрия и трансдифференцировка [21, 22].

Сосудистая дисфункция во время прогрессирования опухоли, частично опосредованная дисрегулированной экспрессией ангиогенных факторов, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), приводит к гипоксии и кислой среде, которая способствует прогрессированию опухоли посредством индуцируемого гипоксией фактора 1 α (HIF1 α). Более того, сам VEGF может регулировать проницаемость ГЭБ; следовательно, антиангиогенные средства в высоких дозах могут снижать проницаемость ГОб, что потенциально может повлиять на доставку других терапевтических средств. Реализация оптимального баланса между этими сосудистыми фенотипов остается проблемой для антиангиогенной терапии как первичных, так и метастатических опухолей головного мозга [5]. Астроциты, которые можно считать частью ГЭБ, поскольку их концевые части окружают кровеносные сосуды, в ответ на опухолевую инвазию про-

дуцируют плазмин из получаемого нейронами плазминогена. Переведенный в активное состояние плазмин (L1CAM), должен блокировать взаимодействия между раковыми клетками и капиллярами. Однако появляется все больше свидетельств того, что в ходе метастатического каскада астроциты и микроглия могут быть «захвачены» опухолевыми клетками для их заселения и развития [4].

Хотя ГЭБ считается основным барьером для успешного лечения опухолей головного мозга необходимо учитывать местное микроокружение опухоли [5]. Микроглия, представленная резидентными макрофагами головного мозга, которые участвуют в иммунных реакциях и поддержании гомеостаза ЦНС, является одним из ключевых компонентов метастатического каскада в органе-мишени [1]. Выделяют 2 вида активированной микроглии: стимулированный с помощью LPS или IFN- γ фенотип M1, ответственный за образование провоспалительных цитокинов и стимулированный IL-4/IL-13 фенотип M2, который связывают с разрешением воспаления и восстановления тканей [18]. Метастатические клетки продуцируют молекулы, такие как микроРНК и иммуносупрессивные факторы, которые помогают им взаимодействовать и адаптироваться к окружающей среде в головном мозге [5]. Показано, что воспалительный процесс при метастазах в головной мозг активен у большинства пациентов с плотной инфильтрацией лимфоцитов, окружающих опухоль и часто экспрессирующих иммуносупрессивные факторы, такие как лиганд программируемой смерти-1 PD1/PD-L1 [4].

Изначально метастатические клетки перепрограммируют адаптивный иммунитет с помощью PD1/PD-L1 и иммунных контрольных точек CTLA4/CD80, что приводит к ослаблению иммунитета и иммуносупрессии. Астроциты, раковые клетки и микроглия взаимодействуют друг с другом посредством сложных механизмов, в англоязычной литературе называемых CNC-cancer crosstalk, и сводящихся к секреции ряда хемокинов и цитокинов с углублением опухолевой колонизации. Активированные STAT3, NF- κ B, AKT-MAPK пути в раковых клетках приводят к пролиферации и росту опухоли. CCL2 и CCL10, которые секретируются метастатическими раковыми клетками, привлекают больше иммуносупрессивной микроглии. c-Met, RAGE и VEGF, вырабатываемые в избытке микроглией M2, способствуют ангиогенезу опухоли. Взаимодействие между метастатическими раковыми клетками, микроглией и Т-клетками способствует высвобождению иммунной системы. Экзосомальные микроРНК приводят к поляризации микроглии M2, которая способствует колонизации раковых клеток и ингибирует цитотоксические эффекты Т-клеток посредством секреции иммуносупрессивных цитокинов [4].

Когда речь заходит о роли микросреды опухоли в распространении опухоли, ранние изменения, наблю-

даемые в тканях до появления признаков канцерогенеза, могут иметь решающее значение для тканеспецифического метастазирования. Например, воспалительная реакция, ремоделирование матрикса и увеличение активных форм кислорода часто предшествуют метастазированию опухоли. В работе Pavelic S.K. и соавт. (2011) было показано, что изменение экспрессии металлопротеиназы 9 предшествует метастазированию в легких [15]. Те же исследования показали, что поступление экспрессирующих рецептор фактора роста эндотелия сосудов 1 гемопоэтических предшественников из костного мозга в отдаленные участки способствует воспалению и поддерживает рост опухоли. Этот процесс представляет собой некоторые из ранних изменений, присутствующих в местном микроокружении и необходимых для возникновения метастазов [15].

Факты о роли хемокинов, небольших провоспалительных цитокинов-хемоаттрактантов, которые связываются с трансмембранными рецепторами G-белка клеток-мишеней, в обеспечении клеточного обмена, могут дополнительно пролить свет на то, как метастазы притягиваются к определенным органам. Например, хемокин SDF-1, полученный из стромы, связывается исключительно с CXCR4 и высоко экспрессируется в лимфатических узлах, легких, печени или костях [15].

Таким образом, перитуморозная зона метастаза окружена инфильтратом из воспалительных клеток: лимфоцитов, нейтрофилов, макрофагов и тучных клеток, которые взаимодействуют через сложную сеть межклеточных сигнальных путей, опосредованных молекулами поверхностной адгезии, цитокинами и их рецепторами [14]. Этот инфильтрат, особенно макрофаги, могут способствовать ангиогенезу опухоли, имеются сообщения о связи между инфильтрацией макрофагами, васкуляризацией и прогнозом.

Ассоциированные с опухолью макрофаги накапливаются в плохо васкуляризованных гипоксических или некротизированных областях и реагируют на экспериментальную гипоксию увеличением высвобождения VEGF и FGF-2 и широкого спектра других факторов, таких как TNF- α , урокиназа и матриксные металлопротеиназы. Кроме того, активированные макрофаги синтезируют и высвобождают индуцируемую синтазу оксида азота (NOS), которая увеличивает кровоток и способствует ангиогенезу [14].

Важным звеном в сохранении своей жизнеспособности являются те изменения, которые претерпевают метастатические клетки в «освоении» микроокружения. Например, утрата экспрессии некоторых супрессорных генов, в частности фосфатазы и гомолога тензина (PTEN), приводит к снижению апоптоза и усилению пролиферации [7].

Как и все другие типы клеток, раковые клетки воспринимают физические воздействия из своего микроокружения, которые механически изменяют ДНК транскрипцию и, следовательно, поведение и функции клеток — процесс, известный как механотрансдукция [16, 20].

Все этапы метастатического каскада по своей сути является механическим, поскольку клетки проникают и взаимодействуют с тканями и жидкостями различной состав и реологические свойства [16].

Обсуждение

В настоящее время доступны следующие пять вариантов лечения метастазов в головной мозг: химиотерапия, местная лучевая терапия или лучевая терапия всего головного мозга, хирургическое вмешательство, препараты молекулярной направленности и ингибиторы иммунных контрольных точек (ICI) [4].

Церебральные метастазы демонстрируют большое разнообразие клинических проявлений, в основном в зависимости от локализации первичной опухоли. Например, метастазы рака молочной железы могут оставаться скрытыми в течение нескольких лет после хирургического удаления первичного очага, в то время как метастазы у пациентов с выявленным раком поджелудочной железы и мелкоклеточной карциномой легкого часто широко распространены на момент постановки диагноза рака. [15]. В последних исследованиях было установлено, что метастазы одного и того же гистологического подтипа и одного и того же происхождения демонстрируют неоднородную картину инвазии в головной мозг [10].

Оперативное вмешательство занимает важное место в комплексном лечении церебральных метастазов. В зависимости от объема и техники операции все хирургические вмешательства подразделены на 4 вида: удаление метастаза единым блоком, тотальное фрагментирование, имплантация резервуара Оммайя, субтотальное удаление [2]. Резекция церебральных метастазов является одним из ключевых элементов мультимодальной терапии пациентов с олигометастазами в головном мозге [10]. Церебральные метастазы демонстрируют характер роста, отличный от глиомы, с меньшей и более локальной инвазией в головной мозг [11]. Можно выделить метастазы с экспансивным (опухоль окружена капсулой на всем протяжении), инфильтративным (характеризуется неоднородной [10] инфильтрацией прилежащего вещества) и смешанным экспансивно-инфильтративным характером роста [2]. При наиболее часто встречающихся солидных и солидно-некротических формах церебральных метастазов рака в большинстве случаев макроскопически удается проследить четкую

границу опухоли с перифокальной мозговой тканью, которая представлена бесструктурной, мало сосудистой зоной размягченного мозгового вещества [28]. Целевым объемом удаления таких метастазов считается удаление единым блоком, которое выполняется путем включения зоны расплавленного нежизнеспособного мозгового вещества вокруг метастатического узла в блок.

По данным мировой литературы частота локальных рецидивов после хирургического лечения церебральных метастазов достигает 40–60 % [2]. Доказано, что одним из факторов локального рецидива при неполной резекции является наличие опухолевых эмболов в сосудах перифокальной зоны [2]. Морфологические исследования, проведенные в ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН показали, что зона опухолевой инфильтрации перифокального мозгового вещества различна и зависит от гистологической формы опухоли. Минимальная инфильтрация при раке почки до 1–3 мм. Максимальная — при аденокарциноме легкого до 8 мм [28]. Кроме того, установлено, что ангиоматоз наиболее выражен на границе опухолевого узла и перифокальной мозговой ткани толщиной 1–2 мм. В связи с этими данными, для профилактики локального рецидива, в блок удаляемого метастаза рекомендуется включать зону перифокального мозгового вещества толщиной до 10 мм, при физиологической дозволенности [28].

В зарубежной литературе подобное расширение зоны резекции называется супрамаргинальная резекция, а ее границы определяются по T1 МРТ срезам, как увеличение объема резекции по крайней мере на 5 мм [12].

Несмотря на выявляемые преимущества данного вида оперативного лечения солидных метастазов в виде увеличения локального контроля, патоморфологические механизмы, а также объем дозволенной супрамаргинальной резекции требуют дальнейшего изучения. На настоящий момент применение химиотерапии церебральных метастазов ограничено [27], при этом одним изобобщенных лимитирующих факторов является ГЭБ.

Новые знания о структуре и функциях ГЭБ/ГОб позволили разработать новые стратегии преодоления особенностей клеточных и молекулярных характеристик этого барьера по доставке лекарств к опухолям головного мозга, в том числе с проникновением в перитуморальные области опухоли [5]. Возможными стратегиями в преодолении ГЭБ/ГОб на настоящий момент являются: изучение способности определенных стволовых клеток к самонаведению [5], работа с переносчиками (где одними из важнейших являются ответственные за создание множественной лекарственной устойчивости ABC-транспортёры (например, P-gp и BCRP)) [25], изучение рецептор-опосредованного трансцитоза ГЭБ/ГОб (например, за счет трансферрина, инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1 рецепторов) [26].

В последние годы многие научные усилия были направлены на изучение взаимодействия иммунной системы и опухолевого микроокружения при метастазах в головной мозг, что позволяет идентифицировать ЦНС как иммунологически обособленный, а не иммуноизолированный компартмент [27, 35]. В работе Feng Y. и соавт. (2024 г.) выделили 3 потенциальных точки приложения в работе по поиску оптимальных путей терапевтического воздействия на микроокружение — воздействие на противовоспалительную (M1) глию, воздействие на иммунную метастатическую нишу с помощью ингибиторов контрольных точек (ICI), а также поиск путей запуска перепрограммирования M1/M2 микроглии [4].

Ведение в клиническую практику ингибиторов иммунных контрольных точек, блокирующих цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный протеин 4 (CTLA-4), белок запрограммированной клеточной гибели-1 (PD-1) и лиганд рецептора запрограммированной клеточной гибели (PD-L1), позволило улучшить прогноз пациентов со злокачественными новообразованиями различной локализации. Противоопухолевое действие ингибиторов иммунных контрольных точек основано на блокаде сигнальных путей CTLA-4 и PD-1/PD-L1 и усилении противоопухолевой активности лимфоцитов [30].

Инициально патоген-ассоциированные молекулярные паттерны распознаются Toll-подобными рецепторами (TLR), которые могут инициировать врожденные и адаптивные иммунные реакции. TLR экспрессируются в микроглии, нейронах, астроцитах и эндотелиальных клетках. Поэтому агонистам TLR уделяется большое внимание в качестве терапевтических средств против первичных опухолей и метастазов [4].

TLR-9 агонист олигодезоксинуклеотида CpG-C активировал микроглию для фагоцитоза опухолевых клеток, тем самым уменьшая метастазы в мозг при раке легких и меланоме [31].

Учитывая богатую представленность иммунной среды в микроокружении, изучение возможности применения ICI для таргетного лечения церебральных метастазов является оправданным. ICI улучшают распознавание опухолей иммунной системой, воздействуя на CTLA-4, PD-1, LAG-3, Gal-9/TIM-3 и другие препараты. За последнее десятилетие эти препараты значительно улучшили прогноз у пациентов с метастатическим раком [4].

Применение ипилимумаба в комбинации с ниволумабом и пембролизумабом или без них показало улучшение общей выживаемости у пациентов с меланомой и метастазами в головной мозг [32].

Одним из ключевых стратегических пунктов по поиску опций лечения церебральных метастазов явля-

ется перепрограммирование иммуносупрессивного/противовоспалительного фенотипа M2-глии к противоопухолевому/иммуностимулирующему/воспалительному фенотипу M1. В исследовании Wu S-Y. и соавт. (2021) лечение тамоксифеном подавляло метастазы в мозг, возникающие при раке молочной железы, блокируя поляризацию микроглии M2 и усиливая их противоопухолевый фагоцитоз [33]. Jin Y. и соавт. (2022) показали, что тоцилизумаб, моноклональное антитело, нейтрализующее IL-6R, и федратиниб, ингибитор JAK2, снижают частоту метастазирования НМРЛ в головной мозг [34].

Таким образом, в вопросах изучения иммунотерапии при церебральных метастазах существует очевидная потребность в стратегиях, которые могут доставлять иммунотерапевтические агенты в опухоли с высокой инфильтрацией иммунными клетками (то есть CD8+ Т-клетками), но без противоопухолевого иммунитета, и/или могут улучшить инфильтрацию Т-клеток в микроокружение опухоли. Подходы, позволяющие ограничить или избежать применения кортикостероидов для борьбы с отеком, который вызывает иммуносупрессию и снижает проницаемость ГЭБ/ГОб также будет иметь решающее значение для эффективной иммунотерапии злокачественных новообразований головного мозга [5].

Особенности применения лучевой терапии как этапа или в качестве самостоятельного варианта лечения также требует дальнейшего изучения, в том числе с учетом характеристик микроокружения опухоли и их изменений с течением времени и на терапии. Существуют противоречивые сведения, относительно того, может ли лучевая терапия улучшить доставку лекарственных препаратов через ГЭБ/ГОб [36, 37]. Однако, необходимы дальнейшие исследования, чтобы решить, действительно ли улучшение терапевтической доставки может произойти с помощью лучевой терапии, и если да, то обусловлено ли это прямым воздействием радиации на сосудистую систему или другими эффектами радиации на микроокружение, такими как воспаление или иные механизмы [5].

Выводы

Метастазирование — динамический процесс, состоящий из ряда этапов [6].

В головном мозге метастатические клетки претерпевают ряд трансформаций, включающих сосудистые изменения, в том числе увеличение проницаемости и выработку молекул адгезии, активацию компонентов матрикса и его ремоделирование, привлечение иммун-

ных клеток и метаболическую адаптацию [9]. Перитуморозная зона, образующаяся в результате этих преобразований — уникальная структура: с одной стороны, она включает множество, в большинстве своем микроскопических, характеристик — биомаркеров, мишеней и механизмов, делающих ее важным компонентом хирургического и терапевтического воздействия [3], с другой — она настолько динамична, что сама по себе может быть названа процессом, требующим дальнейшего изучения [3]. В эпоху иммунотерапии и таргетной терапии появился интерес к воздействиям на молекулярные и иммунные компоненты перитуморозного микроокружения головного мозга. Ожидаемые результаты применения терапевтических комбинаций на основе IC1 у пациентов с заболеваниями головного мозга могут вскоре привести к значительным изменениям в комплексном лечении таких пациентов, что позволит пересмотреть роль хирургического вмешательства и лучевой терапии при метастазах в головной мозг [27].

На настоящий момент актуальными в поисках высокоэффективных способов лечения церебральных метастазов остается изучение возможностей расширения применения терапевтических подходов, в том числе за счет механизмов преодоления ГОб, роли микроокружения в лучевой терапии, включая облучение всего мозга и радиохимию. Не существует исчерпывающих работ по сопоставлению выявляемых интраоперационно макро характеристик PTZ вторичных опухолей с описанными микро характеристиками PTZ опухолей для возможного использования этих знаний в хирургии церебральных метастазов.

Известно, что несколько метастазов в одном головном мозге могут отличаться друг от друга. Это объясняет возможный неодинаковый ответ на лучевую или химиотерапию при разных метастазах у одного пациента [6].

Изучение паттернов микроокружения метастазов при различных гистотипах первичной опухоли, а также продолжение формирования сведений о параметрах микроокружения головного мозга, в которых образуются более чувствительные к терапии опухоли при множественном метастатическом поражении, может открыть клинические перспективы для пациентов с церебральными метастазами. Стремительный прогресс в технологиях, таких как секвенирование отдельных клеток и пространственная транскриптомика, теперь дает возможность всестороннего исследования микроокружения опухоли [9].

ЛИТЕРАТУРА

1. Giridharan N., Glitza Oliva I.C., O'Brien B. J. et al. Targeting the Tumor Microenvironment in Brain Metastasis. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2020; 4 (31): 641–649.
2. Белов Д.М. Онкологические принципы хирургии церебральных метастазов рака: выбор тактики в зависимости от макроструктуры: дисс. канд. мед. наук: 3.1.6, 3.1.10. — НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва 2011 — 155с.
3. Zhang S., Regan K., Najera J. et al. The peritumor microenvironment: physics and immunity. *Trends Cancer*. 2023 Aug; 9(8):609–623. doi: 10.1016/j.trecan.2023.04.004. Epub 2023 May 6.
4. Feng Y., Hu X., Zhang Y., Wang Y. The Role of Microglia in Brain Metastases: Mechanisms and Strategies. *Aging and Diseases*. 2024; 1 (15): 169–185. <http://dx.doi.org/10.14336/AD.2023.0514>.
5. Arvanitis C.D., Ferraro G.B., Jain R.K. The blood–brain barrier and blood–tumour barrier in brain tumours and metastases. *Nat Rev Cancer*. 2020 Jan; 20(1): 26–41. Published online 2019 Oct 10. doi: 10.1038/s41568-019-0205-x
6. Ротин Д.Л. Клинико-морфологические и молекулярно-биологические аспекты развития метастазов в головной мозг. *Вопросы нейрохирургии* 2012; 2(12): 70–76.
7. Märginean L., Ștefan P.A., Lebovici A. et al. CT in the Differentiation of Gliomas from Brain Metastases: The Radiomics Analysis of the Peritumoral Zone. *Brain Sci*. 2022 Jan; 12(1): 109. Published online 2022 Jan 14. doi: 10.3390/brainsci12010109
8. Sevenich L. (2019) Turning «Cold» Into «Hot» Tumors—Opportunities and Challenges for Radio-Immunotherapy Against Primary and Metastatic Brain Cancers. *Front. Oncol*. 9:163. doi: 10.3389/fonc.2019.00163
9. Song Q., Ruiz J., Xing F. et al. Single-cell sequencing reveals the landscape of the human brain metastatic microenvironment. *COMMUNICATIONS BIOLOGY* (2023) 6:760. <https://doi.org/10.1038/s42003-023-05124-2>
10. M.A., Slotty P.J., Cornelius J.F. et al. The impact of cerebral metastases growth pattern on neurosurgical treatment. *Neurosurg Rev*. 2018 Jan; 41(1): 77–86. doi: 10.1007/s10143-016-0760-5.
11. M.A., Dibué-Adjei M., Cornelius J.F., et al. Is it all a matter of size? Impact of maximization of surgical resection in cerebral tumors. 2019; Volume 42: 835–842.
12. Pessina F., Navarra P., Cozzi L., et al. Role of Surgical Resection in Patients with Single Large Brain Metastases: Feasibility, Morbidity, and Local Control Evaluation. *World Neurosurgery*. 2016; Volume 94: 6–12.
13. Харченко Е.П., Соловьев И.А. Метастазирование и раковая спячка. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2016; 5(5): 72–77.
14. Ribatti D., Vacca A. The role of microenvironment in tumor angiogenesis. *Genes & Nutrition* 2008: volume 3 : 29–34.
15. Pavelic S.K., Sedic M., Bosnjak H. et al. Metastasis: new perspectives on an old problem. *Molecular Cancer* 2011: volume 10, Article number: 22.
16. Amos S.E., Choi Y.S. The Cancer Microenvironment: Mechanical Challenges of the Metastatic Cascade. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, 12 February 2021 Sec. Biomaterials. Volume 9 — 2021 <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.625859>
17. Kotecha R., Gondi V., Ahluwalia M.S. et al. Recent advances in managing brain metastasis. Version 1. *F1000Res*. 2018; 7: F1000 Faculty Rev-1772 Published online 2018 Nov 9. doi: 10.12688/f1000research.15903.1
18. Orihuela R., McPherson C.A., Harry G.J. (2016). Microglial M1/M2 polarization and metabolic states. *Br J Pharmacol*, 173:649–665.
19. Ribatti D., Mangialardi G., Vacca A. Stephen Paget and the 'seed and soil' theory of metastatic dissemination. *Clin Exp Med*. 2006; 6:145–149 DOI 10.1007/s10238-006-0117-4
20. Broders-Bondon, F., Nguyen Ho-Boulidoires, T.H., Fernandez-Sanchez, M.-E., and Farge, E. (2018). Mechanotransduction in tumor progression: the dark side of the force. *J. Cell Biol*. 217, 1571–1587. doi: 10.1083/jcb.201701039
21. Carmeliet P., Jain R.K. Molecular mechanisms, and clinical applications of angiogenesis. *Nature* 2011; 473: 298–307.
22. Voutouri C. et al. Experimental and computational analyses reveal dynamics of tumor vessel cooption and optimal treatment strategies. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 116, 2662–2671 (2019).
23. Boucher Y., Salehi H., Witwer B., Harsh G.R. & Jain R.K. Interstitial fluid pressure in intracranial tumours in patients and in rodents. *Br. J. Cancer* 75, 829–836 (1997).
24. Сашин Д.В. МРТ в режиме SWI (изображений. Взвешенных по магнитной восприимчивости) в дифференциальной диагностике опухолей головного мозга: дисс.канд.мед.наук: 3.1.6, 3.1.25 — НМИЦ онкологии им.Н.Н.Блохина, Москва, 2022 — 145с.
25. Wijaya J., Fukuda Y. & Schuetz J.D. Obstacles to brain tumor therapy: key ABC transporters. *Int. J. Mol. Sci* 18, 2544 (2017)
26. Lajoie J.M. & Shusta E.V. Targeting receptor-mediated transport for delivery of biologics across the blood–brain barrier. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol* 55, 613–631 (2015)
27. Di Giacomo A.M., Valente M., Cerase A. et al. Immunotherapy of brain metastases: breaking a «dogma». *J Exp Clin Cancer Res*. 2019; 38: 419. Published online 2019 Oct 17. doi: 10.1186/s13046-019-1426-2
28. Клинические рекомендации по диагностике и лечению церебральных метастазов злокачественных опухолей / Алешин В.А., Бекашев А.Х., Белов Д.М., Карахан В.Б., Медведев С.В., Митрофанов А.А., Михина З.П., Москвина Е.А., Насхлеташвили Д.Р. // — Москва. — 2014. — 39с.
29. Quail D.F., Joyce J.A. The microenvironmental landscape of brain tumors. *Cancer Cell*. 2017; 31(3):326–341. doi: 10.1016/j.ccell.2017.02.009.
30. Шубникова Е.В., Букатина Т.М., Вельц Н.Ю., Каперко Д.А., Кутехова Г.В. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа: новые риски нового класса противоопухолевых средств. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020; 8(1): 9–22. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22>
31. Benbenishty A., Gadrich M., Cottarelli A., Lubart A., Kain D., Amer M. et al. (2019). Prophylactic TLR9 stimulation reduces brain metastasis through microglia activation. *PLoS Biol*, 17: e2006859
32. Long G.V., Atkinson V., Lo S., Sandhu S., Guminski A.D., Brown M.P., et al. (2018). Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*, 19:672–681.

33. Wu S-Y., Sharma S., Wu K., Tyagi A., Zhao D., Deshpande R.P. et al. (2021). Tamoxifen suppresses brain metastasis of estrogen receptor-deficient breast cancer by skewing microglia polarization and enhancing their immune functions. *Breast Cancer Res*, 23:35
 34. Jin Y., Kang Y., Wang M., Wu B., Su B., Yin H. et al. (2022). Targeting polarized phenotype of microglia via IL6/JAK2/STAT3 signaling to reduce NSCLC brain metastasis. *Signal Transduct Target Ther*, 7:52
 35. Chamberlain M.C., Baik C.S., Gadi V.K., Bhatia S., Chow L.Q. Systemic therapy of brain metastases: non-small cell lung cancer, breast cancer, and melanoma. *Neuro-Oncology*. 2017;19(1): 1–24.
 36. Zeng Y. et al. Blood–brain barrier permeability of gefitinib in patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer before and during whole brain radiation therapy. *Oncotarget* 6, 8366–8376 (2015).
 37. Fang L. et al. Whole-brain radiation fails to boost intracerebral gefitinib concentration in patients with brain metastatic non-small cell lung cancer: a self-controlled, pilot study. *Cancer Chemother. Pharmacol* 76, 873–877 (2015).
-

© Щавинская Ася Валерьевна (asyashavinskaya@gmail.com)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»