

Национальный институт рака, Киев

КЛЕТКИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА И ИХ СВЯЗЬ С ПРОГНОЗОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (обзор литературы)



С.Н. Кукушкина, Ф.В. Фильчаков

Адрес:
Кукушкина Светлана Николаевна
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Национальный институт рака
Тел.: (044) 259-01-84
E-mail: labklimun@i.ua

Ключевые слова: рак грудной железы, иммунитет, периферическая кровь, прогностические факторы.

Приведены данные научной литературы о состоянии иммунной системы у больных раком грудной железы, полученные при помощи оценки количества и фенотипа клеток врожденного иммунитета (нейтрофилов, моноцитов, дендритных клеток, супрессорных клеток миелоидного происхождения, естественных киллерных клеток) в периферической крови. Представлен характер изменений этих показателей в зависимости от особенностей течения заболевания и результатов лечения.

ВВЕДЕНИЕ

Во многих экономически развитых странах мира лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований у женщин занимает рак грудной железы (РГЖ). По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире каждый год регистрируют 1,1 млн новых случаев заболевания [1]. В Украине в 2015 г. зафиксировано почти 14,5 тыс. впервые заболевших РГЖ, из них 129 мужчин, показатели заболеваемости и смертности женщин от РГЖ составили соответственно 73,8 и 30,2 случая на 100 тыс. населения [2].

Несмотря на успехи в лечении пациентов с начальными стадиями заболевания у 50% женщин с верифицированным местно-распространенным РГЖ в течение 5 лет развивается рецидив [1]. Только 23% больных с момента установления диагноза РГЖ IV стадии переживают 5-летний рубеж [3]. В Украине из числа впервые заболевших РГЖ в течение года умирают 9,7% [2]. В то же время, по данным Европейского общества специалистов по раку грудной железы (European Society of Breast Cancer Specialists — EUSOMA), за последние 20 лет в США и в некоторых странах Европы благодаря раннему скринингу, постоянному совершенствованию диагностики и лечения, смертность от РГЖ ежегодно снижается на 1–2% [4].

Прогноз при РГЖ зависит от ряда факторов, таких как возраст пациента, стадия заболевания, степень дифференцировки опухоли, ее молекулярный подтип [5]. Так, самую низкую выживаемость больных отмечают при трижды

негативном РГЖ [6] — молекулярном подтипе опухоли, который характеризуется отсутствием амплификации гена *HER2/neu* и экспрессии рецепторов эстрогена (estrogen receptors — ER) и прогестерона (progesterone receptors — PR) [7]. Для люминального А РГЖ (подтип с позитивным рецепторным статусом, отсутствием амплификации гена *HER2/neu* и низкой пролиферативной активностью опухоли) характерны низкие показатели рецидивирования и высокий уровень общей выживаемости [8].

Внедрение в клиническую практику идентификации маркеров ER, PR, HER-2/neu, Ki-67 для определения молекулярных подтипов РГЖ способствовало снижению смертности больных за счет выбора адекватной системной терапии. Оказалось, что люминальные А и В подтипы РГЖ потенциально чувствительны (особенно люминальный А) к гормонотерапии, а единственным эффективным подходом в лечении больных с трижды негативным РГЖ остается химиотерапия (ХТ). При HER-2/neu-позитивном РГЖ основной акцент в лечении делается на таргетную терапию с использованием анти-HER-2 моноклональных антител [8–10]. Вместе с тем даже при применении такой стратегии в лечении больных РГЖ не всегда удается достичь желаемых результатов. Как показали данные клинических исследований неoadъювантной анти-HER2 терапии, значительное количество больных с HER2-позитивной опухолью оказываются нечувствительными к такому лечению без комбинации с ХТ [9, 11].

В доклинических исследованиях на экспериментальных моделях разных

опухолей, в том числе РГЖ, продемонстрировано, что применение ингибиторов так называемых контрольных точек иммунного ответа в комбинации с лучевой терапией вызывает синергические системные эффекты, усиливающие противоопухолевый иммунный ответ [12]. В частности, показано, что важным компонентом терапевтического эффекта лучевой терапии в комбинации с моноклональными антителами к CTLA-4 является индукция секреции хемокина CXCL16, способствующего миграции активированных CD8⁺-Т-лимфоцитов в опухолевую ткань [13].

В последние годы активно обсуждается вопрос о роли иммунных механизмов в процессе циторедукции при проведении противоопухолевой терапии (химиотерапевтическими средствами, таргетными препаратами, лучевой терапией) и зависимости результатов лечения от способности организма восстанавливать иммунологический контроль над опухолью [11, 12, 14]. Показано, что иммунная система вовлекается в реализацию противоопухолевого эффекта при проведении химио- и лучевой терапии путем повышения иммуногенности опухолевых клеток (за счет увеличения экспрессии неоантигенов, рецептора FasL, молекул главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) I класса), улучшая тем самым процесс их распознавания и элиминации цитотоксическими Т-лимфоцитами (ЦТЛ). Гибель опухолевых клеток приводит к высвобождению молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждением, которые, взаимодействуя с особыми рецепторами, индуцируют созревание антигенпрезентирующих клеток, в частности дендритных клеток (ДК) [15]. Повышение экспрессии адгезивных молекул, выработка хемокинов опухолевыми клетками, а также системное высвобождение неопухолевыми клетками провоспалительных цитокинов (например фактора некроза опухоли (ФНО)- α , интерферона (ИФН)- γ) способствуют активации и усилению миграции в опухолевую ткань клеток-эффекторов (ЦТЛ, естественных киллерных клеток (ЕКК)) [15, 16]. Транзиторная лимфоцитопения, вызванная цитостатиками, запускает (за счет механизма обратной связи) пролиферацию иммунокомпетентных клеток с отменной опухоль-индуцированной энергией, связанной в том числе с элиминацией регуляторных Т-клеток (Трег) [14].

Результаты многочисленных исследований продемонстрировали тесную взаимосвязь между состоянием иммунной системы, течением заболевания и исходами лечения больных онкологического профиля, тем самым предопределяя возможность использования иммунологических параметров в качестве прогностических факторов.

Нейтрофильные гранулоциты. Наиболее многочисленную популяцию лейкоцитов периферической крови (ПК) у взрослого человека составляют нейтрофильные гранулоциты, значение которых в онкогенезе до недавнего времени недооценивалось [17]. На сегодня установлено, что нейтрофилы являются ключевыми эффекторными и регуляторными клетками как врожденного, так и адаптивного иммунитета, активно участвующими в реализации противоопухолевого ответа. Показана высокая степень пластичности и функциональная гетерогенность популяции этих клеток [18]. Так, опухольассоциированные нейтрофилы, поляризация которых происходит под влиянием ИФН- β и трансформирующего фактора роста (ТФР)- β , представлены субпопуляциями N1- и N2-клеток [19, 20].

Нейтрофилы N1, в отличие от N2-типа, экспрессируют более высокие уровни ФНО- α , Fas, CCL3 и ICAM-1, но вырабатывают меньшее количество аргиназы. Этот тип нейтрофилов проявляет более выраженную цитотоксическую активность по отношению к опухолевым клеткам, обеспечивают рекрутирование эффекторных Т-лимфоцитов в опухолевую ткань, индуцируют их пролиферацию и секрецию цитокинов (в частности ИФН- γ), включаясь таким образом в формирование противоопухолевой защиты. Нейтрофилы N2, вызывая протеолиз компонентов внеклеточного матрикса, активируют ангиогенез (путем секреции фактора роста эндотелия сосудов, матриксной металлопротеиназы 9), индуцируя иммуносупрессию (например посредством аргиназы-1 подобно супрессорным клеткам миелоидного происхождения (СКМП) или вырабатываемая хемокины CCL17, CCL22, необходимые для привлечения Трег), наоборот, стимулируют рост опухоли, ее инвазию и метастазирование [19, 20].

Показано, что характер инфильтрации опухоли нейтрофилами и содержания этих клеток в ПК могут иметь прогностическое значение при различных типах рака. Так, высокий уровень циркулирующих нейтрофилов или высокое соотношение нейтрофилов и других форм лейкоцитов ассоциируется с неблагоприятным течением опухолевой болезни [21, 22], в том числе РГЖ [23, 24]. Результаты метаанализа J.L. Ethier и соавторов [23], проведенного по данным 15 исследований с участием 8563 больных РГЖ, показали, что высокое соотношение нейтрофилов и лимфоцитов в ПК ассоциируется с высоким риском развития рецидива и снижением общей выживаемости. Однако, как свидетельствуют результаты другого метаанализа (12 исследований, 7951 больной РГЖ), опубликованного В. Wei и соавторами [24], такая зависимость ха-

рактерна не для всех категорий больных РГЖ. При люминальных А и В молекулярных подтипах РГЖ связь между соотношением содержания в циркуляции нейтрофилов и лимфоцитов и общей выживаемостью пациенток отсутствует, в то время как при HER2-позитивном и трижды негативном РГЖ высокие значения этого показателя ассоциированы с ухудшением общей выживаемости.

Согласно данным R.-M. Ma и соавторов [25], у больных с ER-позитивным РГЖ, у которых после 1 цикла адьювантной ХТ возникает нейтропения, риск развития костных метастазов ниже, чем у пациентов с нормальным содержанием нейтрофилов в ПК. Подобная закономерность у больных с ER-негативным РГЖ отсутствует, что демонстрирует определенные ограничения в использовании тех или иных иммунологических критериев в качестве прогностических факторов у всех пациенток с РГЖ.

Моноциты. Продукция хемоаттрактантов нейтрофилами и другими клетками воспаления обеспечивает миграцию в опухолевую ткань моноцитов, являющихся предшественниками тканевых макрофагов и ДК. В злокачественном образовании под влиянием различных факторов микроокружения формируются опухольассоциированные макрофаги (ОАМ) с противо- или проопухолевыми свойствами (соответственно M1 и M2). Способность последних стимулировать опухолевый рост (в частности за счет усиления ангиогенеза), создавать благоприятные условия для интраваскулярной трансформированных клеток и метастазирования опухоли хорошо описаны на моделях РГЖ у животных [26]. С другой стороны, ОАМ M2-типа, обеспечивая выживание и распространение РГЖ, сами могут мигрировать в кровоток. Идентификация в ПК больных РГЖ M2-подобных (с фенотипом CD14⁺CD163⁺, CD14⁺CD204⁺, CD14⁺CD163⁺CD204⁺) моноцитов (которые, как предполагают, могут быть диссеминирующими ОАМ) показало повышение их содержания в циркуляции, что ассоциируется с развитием метастазов в лимфатических узлах, высокой степенью злокачественности опухоли и наличием экспрессии ER [27].

Среди моноцитов ПК различают две основные популяции клеток, отличающиеся уровнем экспрессии CD14 и CD16 молекул: CD14⁺CD16⁻ (так называемые классические моноциты) и CD14⁺CD16⁺ (включающие CD14^{hi}CD16⁺ и CD14^{dim}CD16⁺ субпопуляции). Классические моноциты составляют около 90–95% всех моноцитов ПК. Они характеризуются выраженной фагоцитарной активностью, продукцией активных форм кислорода, оксида азота, миелопероксидазы, лизоцима, хемокинов CCL2, CCL3, интерлейкина (ИЛ)-8 по сравнению с CD14^{hi}CD16⁺-моноцитами, кото-

рые, в свою очередь, активно секретируют провоспалительные цитокины ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6. Моноцитам с фенотипом CD14^{dim}CD16⁺ свойственна повышенная тропность к эндотелию и высокая миграционная активность [28].

У больных РГЖ процентное содержание CD14⁺CD16⁻-моноцитов во фракции мононуклеаров ПК регистрируют в пределах нормальных значений, в то время как число CD14⁺CD16⁺-моноцитов увеличено [29, 30]. Наибольшее количество циркулирующих CD14⁺CD16⁺-моноцитов отмечено, по данным А.-L. Feng и соавторов [29], у больных РГЖ I стадии, что согласуется с данными С. Bergenfels и соавторов [30], которые также продемонстрировали значительное увеличение относительного количества моноцитов с фенотипом CD14⁺CD16⁺⁺ в ПК больных РГЖ на ранних стадиях заболевания.

Ухудшение безрецидивной и общей выживаемости больных онкологического профиля (согласно результатам мета-анализа 56 исследований, включавших 20 248 пациентов с солидными и гематологическими новообразованиями) может быть спрогнозировано на основании низких значений соотношения числа лимфоцитов и моноцитов в ПК [31]. Потенциальная возможность использования этого показателя в качестве прогностического фактора у больных РГЖ продемонстрирована в ряде исследований [32, 33]. Авторы установили, что высокое соотношение числа циркулирующих лимфоцитов и моноцитов до лечения, в том числе ХТ, ассоциируется с повышением безрецидивной выживаемости больных РГЖ. Вместе с тем опубликованные J. Wen и соавторами [34] данные ретроспективного исследования, включавшего 2000 больных РГЖ, не подтверждают прогностическую ценность вышеуказанного параметра, однако демонстрируют связь неблагоприятного течения РГЖ (за исключением люминального А) с высоким абсолютным содержанием моноцитов в ПК.

Супрессорные клетки миелоидного происхождения. У здоровых людей в циркуляции в небольшом количестве содержатся незрелые миелоидные предшественники, дифференцирующиеся в зрелые ДК, макрофаги, гранулоциты. При различных патологических состояниях, в том числе злокачественных новообразованиях, дифференцировка незрелых миелоидных предшественников может нарушаться, что приводит к экспансии этой популяции клеток. Активация незрелых миелоидных предшественников сопровождается усилением экспрессии аргиназы-1 и индуцибельной синтетазы оксида азота, увеличением продукции оксида азота и активных форм кислорода и приобретением клетками супрессорных свойств [35]. Вопрос о том, каким образом незрелые миелоид-

ные предшественники конвертируются в СКМП, остается открытым. Вместе с тем известно, что ускорению экспансии СКМП в костном мозге и накоплению их на периферии способствует повышение уровня ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ТФР- β , гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и фактора роста эндотелия сосудов, хемокинов CXCL12 и CCL2 [36].

СКМП представляют собой гетерогенную популяцию клеток, экспрессирующих поверхностные антигены CD33, CD11b и моноцитарные (CD14) или гранулоцитарные маркеры (CD15) и имеющих низкий уровень экспрессии HLA-DR [37, 38]. СКМП оказывают ингибирующее влияние на ряд клеток врожденного и адаптивного иммунитета, в частности на ЕКК, Т-лимфоциты и ДК, реализуемое как прямым путем, так и посредством стимулирующего воздействия на Т-хелперы (Тх) 2-го типа, Трег и ОАМ [36, 37].

Прогрессирование опухолевого процесса при РГЖ сопровождается повышением абсолютного и/или относительного содержания СКМП в ПК [39–42]. Увеличение процента циркулирующих СКМП (CD33⁺CD11b⁺CD14⁻), по данным С. Q. Wang и соавторов [39], отмечается независимо от стадии РГЖ, в то время как, согласно результатам J. Wang и J. Yang [41], относительное количество СКМП (CD33⁺CD11b⁺HLR-DR⁻Lin⁻) существенно превышает нормальные значения только у больных с III–IV стадиями заболевания. S.M. Toog и соавторы сообщают [43], что при обследовании больных РГЖ I–III стадии изменений со стороны относительного содержания моноцитарных и гранулоцитарных СКМП (соответственно CD33⁺CD11b⁺HLA-DR^{-low}CD14⁺ и CD33⁺CD11b⁺HLA-DR^{-low}CD15⁺) в ПК не выявлено.

При РГЖ высокая доля циркулирующих СКМП среди мононуклеаров ПК чаще отмечается у больных с нарушенным ответом ЦТЛ на HER2-антигены. При этом наличие HER2-реактивных ЦТЛ и низкий процент СКМП (Lin⁻CD14⁺HLA-DR⁻) ассоциируются с лучшей 5-летней выживаемостью пациенток [5, 44]. Уровень циркулирующих СКМП у больных РГЖ также связан с непосредственными результатами ХТ. Так, у пациенток с HER2-негативным РГЖ при проведении неоадьювантной ХТ полный лечебный патоморфоз регистрируется в случаях с меньшим исходным количеством СКМП (Lin⁻HLA-DR⁻CD33⁺CD11b⁺) в ПК [45].

Дендритные клетки. Среди циркулирующих ДК различают миелоидные ДК (мДК) и плазматоцитоподобные ДК (пДК). мДК включают два основных подкласса BDCA-1 (CD1c⁺) и BDCA-3 (CD141⁺), из которых первый является доминирующим в ПК. мДК относятся к основным

продуцентам ИЛ-12, провоспалительного цитокина, необходимого для индукции иммунного ответа по Тх1-пути и праймирования ЦТЛ, для них также характерна продукция ИЛ-15 и ИЛ-18. пДК экспрессируют рецепторы к ИЛ-3 (CD123), им свойственна выработка большого количества ИФН I типа. Популяции ДК экспрессируют различный набор Toll-подобных рецепторов (TLR): мДК экспрессируют преимущественно TLR-1, -2, -3, -4 и -8, в то время как пДК — TLR-7, -9 и -10 [5, 46].

По мере созревания ДК на их поверхности повышается плотность костимуляторных молекул (CD80 и CD86) и молекул ГКГ II класса, усиливается секреция провоспалительных цитокинов (ИФН- α , ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12) [47]. На фоне развития опухоли под воздействием иммуносупрессорных факторов может значительно снижаться активность ДК и нарушаться их созревание. К числу наиболее значимых изменений со стороны ДК относят их поляризацию с формированием регуляторных, или толерогенных, ДК [48].

ДК, выделенные из ПК больных РГЖ, в отличие от таковых у здоровых людей, хуже поглощают растворимые и корпускулярные антигены, в меньшей степени индуцируют пролиферацию Т-лимфоцитов и секрецию ИФН- γ , характеризуются низкой экспрессией антигенов ГКГ II класса и костимуляторных молекул, а также увеличением числа апоптотически измененных клеток. Такие нарушения со стороны ДК при РГЖ проявляются уже на I–II стадии заболевания и усугубляются по мере распространения опухоли [49, 50]. Показано, что появление в ПК больных РГЖ циркулирующих опухолевых клеток сопровождается повышением на ДК экспрессии TLR-2, -4, -8 и снижением плотности TLR-3 [51]. У пациенток с высоким содержанием циркулирующих опухолевых клеток пДК и мДК, активированных через TLR, в большей мере экспрессируют CCR7 и CD86 соответственно [47].

На начальных стадиях заболевания у пациенток с РГЖ абсолютное количество мДК (Lin⁻HLA-DR⁺CD1c⁺) и пДК (Lin⁻HLA-DR⁺CD123⁺) в ПК соответствует таковому у здоровых лиц и существенно уменьшается лишь при IV стадии [49]. Согласно результатам М. Мего и соавторов [47], этот показатель не зависит от уровня циркулирующих опухолевых клеток. С прогрессированием опухолевого процесса у больных РГЖ также наблюдается значительное уменьшение относительного содержания пДК (CD45⁺CD14⁻Lin⁻HLA-DR⁺CD123⁺) среди мононуклеаров ПК, в то время как процент мДК (CD45⁺CD14⁻Lin⁻HLA-DR⁺CD11c⁺) регистрируется в пределах нормальных значений [5]. По другим данным, у пациенток с РГЖ процент циркулирующих

мДК, как и пДК, существенно ниже, чем у здоровых людей [52].

Показано, что накопление пДК в воспалительном инфильтрате опухоли ассоциируется с ухудшением выживаемости больных РГЖ [53]. В то же время, по данным J.K. Vaillar и соавторов [5], высокий уровень этих клеток в циркуляции, наоборот, коррелирует с улучшением выживаемости больных РГЖ. При этом продолжительность жизни пациентов не зависит от содержания в ПК мДК или всех типов ДК вместе взятых.

Естественные киллерные клетки. Помимо клеток адаптивного иммунитета, среди лимфоцитов ПК выделяют лимфоидные клетки врожденного иммунитета (innate lymphoid cells — ILC). ILC не имеют антигенспецифических рецепторов, однако, как лимфоциты адаптивного иммунитета, экспрессируют соответственные транскрипционные факторы и секретируют весь спектр цитокинов. До недавнего времени единственными представителями этой группы лимфоцитов были ЕКК, в настоящий момент среди ILC выделяют три подгруппы клеток: ILC1, ILC2 и ILC3. Для ILC1 (включающих ЕКК и не-ЕКК) характерны экспрессия транскрипционного фактора T-bet и продукция ИФН- γ . ILC2 вырабатывают ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, их развитие и функционирование регулируются транскрипционными факторами GATA-3 и ROR α . Отличительной особенностью ILC3 является экспрессия фактора транскрипции ROR γ t и секреция ИЛ-17 и ИЛ-22. В популяции ILC3 различают клетки, экспрессирующие активационные рецепторы естественной цитотоксичности (NCR) NKp46 и NKp44 и неэкспрессирующие таковых: соответственно NCR⁺-ILC3 и NCR⁻-ILC3. Субпопуляция NCR⁻-ILC3, в отличие от NCR⁺-ILC3, характеризуется экспрессией хемокинового рецептора CCR6 и включает клетки-индукторы лимфоидной ткани [54].

У здоровых людей в пуле лимфоцитов ПК содержится до 0,1% CD127⁺-ILC (то есть вместе взятых не-ЕКК ILC1, ILC2 и ILC3 [55]). Доминирующей же популяцией циркулирующих ILC являются ЕКК, на долю которых приходится около 15% лимфоцитов ПК [54]. Данные о роли ILC в развитии опухоли, полученные в результате клинических исследований, за исключением ЕКК, крайне скудны. Так, сообщалось, что у больных раком легкого [56] и желудка [57] в пуле мононуклеаров ПК возрастает процентное содержание ILC2 по сравнению с таковым у здоровых людей. Увеличение числа опухоль-инфильтрирующих ILC3 у больных РГЖ ассоциируется с высоким риском развития метастазов в лимфатических узлах [58].

Следует согласиться, что одно из центральных мест в противоопухолевой защите занимают ЕКК, осуществляющие

контроль за ростом опухоли на всех этапах ее развития, включая метастазирование [59]. ЕКК обеспечивают быстрый эффекторный ответ, для реализации которого не нужны предварительная иммунизация и представление антигена в комплексе с молекулами ГКГ. Цитолитическая активность ЕКК опосредована белками перфорин и гранзимами (прежде всего гранзимом В) и рецепторами TRAIL и FasL [60], наличие CD16 обеспечивает реализацию антителозависимой клеточной цитотоксичности [54]. ЕКК вырабатывают различные цитокины про- и противовоспалительного характера, факторы роста (например гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) и хемокины (CCL2, RANTES, ИЛ-8), принимая тем самым участие в регуляции иммунного ответа [61].

На фоне развития РГЖ общее содержание ЕКК в ПК не претерпевает существенных изменений [62–64] или же, как показано [65], снижается. Опубликованы работы, согласно которым высокая степень метастатического поражения регионарных лимфатических узлов у больных РГЖ, наоборот, сопровождается увеличением абсолютного количества ЕКК. При этом исходный уровень циркулирующих CD16⁺-лимфоцитов ассоциируется с наличием или отсутствием у пациенток объективного ответа на неоадьювантную ХТ. Полная или частичная регрессия отмечается при исходно нормальном количестве ЕКК, стабилизация или прогрессирование заболевания — при исходно большом количестве этих лимфоцитов [14].

Результаты исследований относительного содержания ЕКК среди циркулирующих лимфоцитов при РГЖ также неоднозначны. По данным одних авторов, относительное количество ЕКК в ПК соответствует таковому у здоровых людей [66], причем эта тенденция прослеживается как у больных местнораспространенным [65], так и метастатическим РГЖ [67]. Другие авторы продемонстрировали увеличение относительного количества ЕКК в циркуляции, в частности у больных с I–III стадией патологического процесса [68, 69]. При этом, как сообщают З.Г. Кадагидзе и соавторы [69], увеличение числа ЕКК среди лимфоцитов ПК наблюдается при I стадии заболевания с последующим его снижением до нормального уровня при II и III стадиях. В отдельных работах указывается на увеличение этого показателя при формировании отдаленных метастазов опухоли [63].

По данным Е. Мугаго и соавторов [70], относительное содержание циркулирующих ЕКК (CD3⁺-CD16⁺-CD56⁺) при РГЖ зависит от уровня экспрессии HER2 в опухоли. У больных с HER2-негативным подтипом РГЖ процент

ЕКК существенно превышает аналогичный показатель как у здоровых людей, так и у больных с гиперэкспрессией HER2, у которых относительное содержание ЕКК соответствует нормальному значению. Установлено, что у пациенток с HER2-негативным РГЖ, в отличие от больных с HER2-позитивной опухолью, относительно содержание циркулирующих ЕКК до лечения ассоциируется с объективным ответом на неоадьювантную ХТ. Процент CD3⁺-CD16⁺-CD56⁺-лимфоцитов у больных с неполным лечебным патоморфозом существенно превышает показатель у лиц с полным патоморфологическим ответом [71].

По своему составу популяция ЕКК неоднородна и включает клетки с разной экспрессией CD56 и CD16 [63]. В ПК большинство (около 90%) ЕКК имеют CD56^{dim}CD16^{bright} фенотип [64]. Такие клетки обладают выраженными цитотоксическими свойствами, в то время как CD56^{bright}CD16^{dim}-ЕКК характеризуются высоким уровнем продукции цитокинов, в том числе хемокинов, играющих важную роль в регуляции адаптивного иммунного ответа [60]. Являются ли CD56^{bright}CD16^{dim}-ЕКК предшественниками или, наоборот, представляют собой активированные или дифференцированные клетки подтипа CD56^{dim}CD16^{bright}-ЕКК, остается неясным [64].

На фоне развития злокачественных новообразований экспрессия CD56 и CD16 на ЕКК может изменяться [63]. По данным N.G. Nieto-Velazquez и соавторов [64], абсолютное количество CD3⁺-CD56^{dim}CD16^{bright}- и CD3⁺-CD56^{bright}CD16^{dim}-лимфоцитов в ПК больных РГЖ и их относительное содержание во фракции ЕКК соответствуют нормальным значениям. Однако анализ состава популяции циркулирующих ЕКК (CD56⁻CD16⁺, CD56^{dim}CD16⁺, CD56^{dim}CD16⁻, CD56^{bright}CD16⁺, CD56^{bright}CD16⁻), проведенный Е. Mamessier и соавторами [63] с учетом распространенности опухоли, показал, что у больных с местнораспространенным или метастатическим РГЖ процент CD56^{dim}CD16⁺-клеток значительно ниже, а CD56^{bright}CD16⁻-клеток — существенно выше, чем у больных с локализованным РГЖ. В предыдущих публикациях авторы сообщали, что соотношение CD56^{bright}- и CD56^{dim}-ЕКК в ПК больных РГЖ не отличается от такового в здоровой ткани грудной железы, вместе с тем в воспалительном инфильтрате опухоли значительно возрастает количество CD56^{bright}-клеток [72].

Высокий процент CD56^{dim}CD16^{dim}-ЕКК, как показано у больных метастатическим трижды негативным РГЖ, получавших ХТ, ассоциируется с высоким риском развития рецидива, что, по мне-

нию авторов, связано с экспрессией на клетках рецептора PD-1 под влиянием ИЛ-18 опухолевого происхождения [73].

Прогрессирование заболевания у больных РГЖ сопровождается также изменением уровня экспрессии на ЕКК и других рецепторов. В большинстве случаев плотность активационных рецепторов (таких как NKp30, NKp46, NKG2D, DNAM-1) на ЕКК снижается [64, 72], реже — повышается (например NKp44 на CD56^{dim} ЕКК [64]), экспрессия ингибиторных рецепторов (например NKG2A) возрастает [72]. Исследование ЕКК-профиля у больных местно-распространенным РГЖ, проведенное группой, возглавленной С. Verma [65], показало, что относительное количество NKG2D⁺-ЕКК в ПК таких больных в целом не отличается от аналогичного показателя у здоровых людей и остается на исходном уровне при проведении неoadъювантной ХТ. В то же время установлено, что полный лечебный патоморфоз достигается у тех пациентов, у которых содержание NKG2D⁺-ЕКК изначально повышено.

Описанные выше изменения [72] со стороны рецепторного аппарата ЕКК у больных РГЖ сопровождаются угнетением функциональной активности этих клеток, что при исследовании *in vitro* проявляется снижением их цитотоксичности, нарушением дегрануляции, определяемой по экспрессии CD107a, уменьшением продукции ИФН- γ и ФНО- α . Снижение синтеза ИФН- γ ЕКК в ответ на ИФН- α 2b или лиганды TLR7/TLR8 наблюдается у больных РГЖ уже на стадии локализованной опухоли [74]. Известно, что нарушение реализации цитотоксической функции ЕКК может быть обусловлено уменьшением секреции перфорина и гранзимы [75]. У больных РГЖ I стадии опухолевого процесса количество ЕКК, экспрессирующих цитотоксические белки, может быть увеличенным [69], в дальнейшем их число уменьшается до или ниже уровня у здоровых женщин [65, 69]. Проведение неoadъювантной ХТ при РГЖ, независимо от выраженности лечебного патоморфоза, способствует увеличению числа гранзим⁺/перфорин⁺-клеток в пуле циркулирующих ЕКК. Однако описанный эффект имеет кратковременный характер и в течение 2–3 нед после операции нивелируется [65]. Угнетение эффекторных функций ЕКК у больных РГЖ также связывают с увеличением в популяции количества ЕКК, экспрессирующих такие иммуносупрессорные факторы, как ИЛ-10, ТФР- β и HLA-G [68].

Выводы

В настоящее время продолжается активное исследование особенностей клеточного иммунитета при РГЖ. Результаты многочисленных работ, посвященных

этому вопросу, все еще носят противоречивый характер, однако не вызывает сомнений тот факт, что формирование и развитие РГЖ сопровождается возникновением выраженных нарушений в иммунной системе, в частности ее врожденного звена. Очевидно, что нарушение баланса между разными типами лейкоцитов ПК, эффекторными и регуляторными элементами иммунитета находят отображение в течении и исходе заболевания у больных РГЖ, а более глубокое понимание иммунных механизмов и своевременное выявление их нарушений будут способствовать повышению эффективности лечения пациентов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ель Хажж М.Х., Бондаренко И.М., Асеев А.И. та ін. (2014) Особливості діагностики та клінічного перебігу різних імуногістохімічних підтипів раку молочної залози. Медичні перспективи, 3(19): 29–35.
2. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Михайлович Ю.Й. та ін. (2017) Рак в Україні, 2015–2016. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл. Нац. канцер-реєстру України, 18: 46–47.
3. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. (2012) Cancer statistics, 2012. CA Cancer J. Clin., 62(1): 10–29.
4. Исмаилова Г.Н., Ермакбаева Б.А., Жусупова Б.Т. и др. (2014) Рак молочной железы: современные подходы диагностики и лечения. Клин. мед. Казахстана, 4(34): 10–19.
5. Bailur J.K., Gueckel B., Pawelec G. (2016) Prognostic impact of high levels of circulating plasmacytoid dendritic cells in breast cancer. J. Transl. Med., 14(1): 151.
6. Penault-Llorca F., Viale G. (2012) Pathological and molecular diagnosis of triple-negative breast cancer: a clinical perspective. Ann. Oncol., 23(6): v19–v22.
7. Поддубная И.В., Карсладзе Д.А. (2009) «Тройной негативный» рак молочной железы. Вест. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 3(20): 12–20.
8. Завьялова М.В., Телегина Н.С., Вторушин С.В. и др. (2013) Особенности морфологического строения люминального А типа рака молочной железы. Сиб. онкол. журн., 1(55): 38–41.
9. Семиглазов В.Ф. (2016) Многоликая биология рака молочной железы: поиски адекватного лечения. Злокачественные опухоли, 3(19): 5–10.
10. Сивак Л.А., Верёвкина Н.О. (2017) Иммуноterapia при раке грудной железы: значение, перспективы, проблемы. Клин. онкол., 2(26): 56–61.
11. Гриневич Ю.А. (2017) Молекулярно-генетические маркеры опухолевых стволовых клеток. Клин. онкол., 3(27): 3–5.
12. Chajon E., Castelli J., Marsiglia H. et al. (2017) The synergistic effect of radiotherapy and immunotherapy: a promising but not simple partnership. Crit. Rev. Oncol. Hematol., 111: 124–132.
13. Matsumura S., Wang B., Kawashima N. et al. (2008) Radiation-induced CXCL16 release by breast cancer cells attracts effector T cells. J. Immunol., 181(5): 3099–3107.
14. Кухарев Я.В., Стахеева М.Н., Дорошенко А.В. и др. (2013) Связь иммунологических показателей с эффективностью неoadъювантной химиотерапии у больных раком молочной железы. Сиб. онкол. журн., 2(56): 50–57.
15. Halkerwal S.J., Hagekyriakou J., MacManus M. et al. (2015) Building immunity to cancer with radiation therapy. Cancer Lett., 368(2): 198–208.
16. Yoon M.S., Pham C.T., Phan M.T.T. et al. (2016) Irradiation of breast cancer cells enhances CXCL16 ligand expression and induces the migration of natural killer cells expressing the CXCR6 receptor. Cytotherapy, 18(12): 1532–1542.
17. Zilio S., Serafini P. (2016) Neutrophils and granulocytic MDSC: the Janus god of cancer immunotherapy. Vaccines, 4(3): 31.
18. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А. и др. (2015) Нейтрофильные гранулоциты: новый взгляд на «старых игроков» на иммунологическом поле. Иммунология, 36(4): 257–264.
19. Pylaeva E., Lang S., Jablonska J. (2016) The essential role of type I interferons in differentiation and activation of tumor-associated neutrophils. Front. Immunol., 7: 629.
20. Slono R.V., Fridlender Z.G., Granot Z. (2015) The multifaceted roles neutrophils play in the tumor microenvironment. Cancer Microenviron., 8(3): 125–158.

21. Donskov F. (2013) Immunomonitoring and prognostic relevance of neutrophils in clinical trials. Semin. Cancer Biol., 23(3): 200–207.
22. Rochet N.M., Markovic S.N., Porrata L.F. (2012) The role of complete blood cell count in prognosis-watch this space. Oncol. Hematol. Rev., 8: 76–82.
23. Ethier J.L., Desautels D., Templeton A. et al. (2017) Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res., 19(1): 2.
24. Wei B., Yao M., Xing C. et al. (2016) The neutrophil lymphocyte ratio is associated with breast cancer prognosis: an updated systematic review and meta-analysis. Onco Targets Ther., 9: 5567–5575.
25. Ma R.-M., Chen C.-Z., Zhang W. et al. (2016) Prognostic value of chemotherapy-induced neutropenia at the first cycle in invasive breast cancer. Medicine (Baltimore), 95(13): e3240.
26. Riabov V., Gudima A., Wang N. et al. (2014) Role of tumor associated macrophages in tumor angiogenesis and lymphangiogenesis. Front. Physiol., 5: 75.
27. Zhang B., Cao M., He Y. et al. (2017) Increased circulating M2-like monocytes in patients with breast cancer. Tumour Biol., 39(6): 1–10.
28. Матвеева В.Г., Головкин А.С., Кудрявцев И.В. и др. (2012) Динамика CD14⁺CD16⁺ субпопуляций моноцитов при неосложненном системном воспалительном ответе в периоперационном периоде коронарного шунтирования. Мед. иммунол., 14(4–5): 391–398.
29. Feng A.L., Zhu J.K., Sun J.T. et al. (2011) CD16⁺ monocytes in breast cancer patients: expanded by monocyte chemoattractant protein-1 and may be useful for early diagnosis. Clin. Exp. Immunol., 164(11): 57–65.
30. Bergenfelz C., Larsson A.M., von Stedingk K. et al. (2015) Systemic monocyte-MDSCs are generated from monocytes and correlate with disease progression in breast cancer patients. PLoS One, 10(5): e0127028.
31. Gu L., Li H., Chen L. et al. (2016) Prognostic role of lymphocyte to monocyte ratio for patients with cancer: evidence from a systematic review and meta-analysis. Oncotarget, 7(22): 31926–31942.
32. Ni X.J., Zhang X.L., Ou-Yang Q.W. et al. (2014) An elevated peripheral blood lymphocyte-to-monocyte ratio predicts favorable response and prognosis in locally advanced breast cancer following neoadjuvant chemotherapy. PLoS One, 9(11): e111886.
33. Jia W., Wu J., Jia H. et al. (2015) The peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is superior to the lymphocyte-to-monocyte ratio for predicting the long-term survival of triple-negative breast cancer patients. PLoS One, 10(11): e0143061.
34. Wen J., Ye F., Huang X. et al. (2015) Prognostic significance of preoperative circulating monocyte count in patients with breast cancer: based on a large cohort study. Medicine, 94(49): e2266.
35. Gabrilovich D.I., Nagaraj S. (2009) Myeloid-derived-suppressor cells as regulators of the immune system. Nat. Rev. Immunol., 9(3): 162–174.
36. Громакова И.А., Сорочан П.П., Прохач Н.Э. и др. (2016) Супрессорные клетки миелоидного происхождения — новая терапевтическая цель в онкологии. Укр. радиол. журн., 3(24): 66–75.
37. Gabrilovich D.I., Ostrand-Rosenberg S., Bronte V. (2012) Coordinated regulation of myeloid cells by tumours. Nat. Rev. Immunol., 12(4): 253–268.
38. Markowitz J., Wesolowski R., Papenfuss T. et al. (2013) Myeloid-derived suppressor cells in breast cancer. Breast Cancer Res. Treat., 140(1): 13–21.
39. Wang C.Q., Wei G., Xu G.Y. et al. (2016) Identification and significance of myeloid-derived suppressor cells in peripheral blood of breast cancer patients. Chinese J. Oncol., 38(2): 118–123.
40. Diaz-Montero C.M., Salem M.L., Nishimura M.I. et al. (2009) Increased circulating myeloid-derived suppressor cells correlate with clinical cancer stage, metastatic tumor burden, and doxorubicin-cyclophosphamide chemotherapy. Cancer Immunol. Immunother., 58(1): 49–59.
41. Wang J., Yang J. (2016) Identification of CD4⁺CD25⁺CD127⁻ regulatory T cells and CD14⁺HLA⁻DR^{-low} myeloid-derived suppressor cells and their roles in the prognosis of breast cancer. Biomed. Rep., 5(2): 208–212.
42. Verma C., Eremin J.M., Robins A. et al. (2013) Abnormal T regulatory cells (Tregs: FOXP3⁺, CTLA-4⁻), myeloid-derived suppressor cells (MDSCs: monocytic, granulocytic) and polarised T helper cell profiles (Th1, Th2, Th17) in women with large and locally advanced breast cancers undergoing neoadjuvant chemotherapy (NAC) and surgery: failure of abolition of abnormal treg profile with treatment and correlation of treg levels with pathological response to NAC. J. Transl. Med., 11(1): 16.
43. Toor S.M., Khaja A.S.S., El Salhat H. et al. (2017) Myeloid cells in circulation and tumor microenvironment of breast cancer patients. Cancer Immunol. Immunother., 66(6): 753–764.
44. Bailur J.K., Gueckel B., Derhovannessian E. et al. (2015) Presence of circulating Her2-reactive CD8⁺ T-cells is associated with lower frequencies of myeloid-

derived suppressor cells and regulatory T cells, and better survival in older breast cancer patients. *Breast Cancer Res.*, 17(1): 34.

45. Montero A.J., Diaz-Montero C.M., Deutsch Y.E. et al. (2012) Phase 2 study of neoadjuvant treatment with NOV-002 in combination with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel in patients with HER-2 negative clinical stage II-III breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, 132(1): 215-223.

46. Козлова А.И., Воропаев Е.В., Конопля А.И. (2014) Роль дендритных клеток в формировании противоопухолевого иммунитета (обзор литературы). *Пробл. здоровья и экол.*, 4(42): 19-24.

47. Meigo M., Gao H., Cohen E.N. et al. (2017) Circulating tumor cells (CTCs) are associated with abnormalities in peripheral blood dendritic cells in patients with inflammatory breast cancer. *Oncotarget*, 8(22): 35656-35668.

48. Кескинов А.А., Щурин М.Р., Бухман В.М., Шпрах З.С. (2016) Патологические изменения дендритных клеток при раке. *Рос. биотерапевт. журн.*, 15(4): 25-33.

49. Pinzon-Charry A., Ho C.S.K., Maxwell T. et al. (2007) Numerical and functional defects of blood dendritic cells in early- and late-stage breast cancer. *Br. J. Cancer*, 97(9): 1251-1259.

50. Pinzon-Charry A., Maxwell T., McGuckin M.A. et al. (2005) Spontaneous apoptosis of blood dendritic cells in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res.*, 8(1): R5.

51. Green T.L., Santos M.F., Ejaidei A.A. et al. (2014) Toll-like receptor (TLR) expression of immune system cells from metastatic breast cancer patients with circulating tumor cells. *Exp. Mol. Pathol.*, 97(1): 44-48.

52. Sisirak V., Faget J., Gobert M. et al. (2012) Impaired IFN- α production by plasmacytoid dendritic cells favors regulatory T cell expansion and contributes to breast cancer progression. *Cancer Res.*, 72(10): 5188-5197.

53. Treilleux I., Blay J.Y., Bendriss-Vermare N. et al. (2004) Dendritic cell infiltration and prognosis of early stage breast cancer. *Clin. Cancer Res.*, 10(22): 7466-7474.

54. Таширева Л.А., Завгородская К.О., Перельмутер В.М. (2016) Роль лимфоидных клеток врожденного иммунитета в течении опухолевой болезни. *Цитология*, 58(12): 901-907.

55. Bjorklund A.K., Forkel M., Picelli S. et al. (2016) The heterogeneity of human CD127⁺ innate lymphoid cells revealed by single-cell RNA sequencing. *Nat. Immunol.*, 17(4): 451-460.

56. Wu Y., Yan Y., Su Z. et al. (2017) Enhanced circulating ILC2s and MDSCs may contribute to ensure maintenance of Th2 predominant in patients with lung cancer. *Mol. Med. Rep.*, 15(6): 4374-4381.

57. Bie Q., Zhang P., Su Z. et al. (2014) Polarization of ILC2s in peripheral blood might contribute to immunosuppressive microenvironment in patients with gastric cancer. *J. Immunol. Res.*, 2014: 923135.

58. Irshad S., Flores-Borja F., Lawler K. et al. (2017) ROYIT⁺ innate lymphoid cells promote lymph node metastasis of breast cancers. *Cancer Res.*, 77(5): 1083-1096.

59. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. (2005) Иммунология злокачественного роста. *Наукова думка*: 791 с.

60. Абакушина Е.В., Кузьмина Е.Г., Коваленко Е.И. (2012) Основные свойства и функции НК-клеток человека. *Иммунология*, 33(4): 220-224.

61. Bonamichi B.D.S.F., Lee J. (2017) Unusual suspects in the development of obesity-induced inflammation and insulin resistance: NK cells, iNKT cells, and ILCs. *Diabetes Metab. J.*, 41(4): 229-250.

62. Gruber I.V., Yousfi E.L.S., Dürr-Störzer S. et al. (2008) Down-regulation of CD28, TCR-zeta (ζ) and up-regulation of FAS in peripheral cytotoxic T-cells of primary breast cancer patients. *Anticancer Res.*, 28(2A): 779-784.

63. Mamessier E., Pradel L.C., Thibault M.L. et al. (2013) Peripheral blood NK cells from breast cancer patients are tumor-induced composite subsets. *J. Immunol.*, 190(5): 2424-2436.

64. Nieto-Velázquez N.G., Torres-Ramos Y.D., Muñoz-Sánchez J.L. et al. (2016) Altered expression of natural cytotoxicity receptors and NKG2D on peripheral blood NK cell subsets in breast cancer patients. *Transl. Oncol.*, 9(5): 384-391.

65. Verma C., Kaewkangsan V., Eremin J.M. et al. (2015) Natural killer (NK) cell profiles in blood and tumour in women with large and locally advanced breast cancer (LLABC) and their contribution to a pathological complete response (PCR) in the tumour following neoadjuvant chemotherapy (NAC): differential restoration of blood profiles by NAC and surgery. *J. Transl. Med.*, 13(1): 180.

66. Короткова О.В., Заботина Т.Н., Скотаренко Л.В. и др. (2011) Субпопуляции лимфоцитов периферической крови больных РМЖ. *Рос. биотерапевт. журн.*, 3(10): 95-98.

67. Song G., Wang X., Jia J. et al. (2013) Elevated level of peripheral CD8⁺ CD28⁻ T lymphocytes are an independent predictor of progression-free survival in patients with metastatic breast cancer during the course of chemotherapy. *Cancer Immunol. Immunother.*, 62(6): 1123-1130.

68. Ostapchuk Y.O., Cetin E.A., Perillyeva Y.V. et al. (2015) Peripheral blood NK cells expressing HLA-G, IL-10 and TGF- β in healthy donors and breast cancer patients. *Cell. Immunol.*, 298(1): 37-46.

69. Кадагидзе З.Г., Чертова А.И., Заботина Т.Н. и др. (2014) Основные субпопуляции регуляторных лимфоцитов у больных злокачественной меланомой и раком молочной железы. *Иммунология*, 2(35): 64-67.

70. Muraro E., Martorelli D., Turchet E. et al. (2011) A different immunologic profile characterizes patients with HER-2-overexpressing and HER-2-negative locally advanced breast cancer: implications for immune-based therapies. *Breast Cancer Res.*, 13(6): R117.

71. Muraro E., Comaro E., Talamini R. et al. (2015) Improved natural killer cell activity and retained anti-tumor CD8⁺ T cell responses contribute to the induction of a pathological complete response in HER2-positive breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy. *J. Transl. Med.*, 13(1): 204.

72. Mamessier E., Sylvain A., Thibault M.L. et al. (2011) Human breast cancer cells enhance self tolerance by promoting evasion from NK cell antitumor immunity. *J. Clin. Invest.*, 121(9): 3609-3622.

73. Park I.H., Yang H.N., Lee K.J. et al. (2017) Tumor-derived IL-18 induces PD-1 expression on immunosuppressive NK cells in triple-negative breast cancer. *Oncotarget*, 8(20): 32722-32730.

74. Verronèse E., Delgado A., Valladeau-Guilemond J. et al. (2016) Immune cell dysfunctions in breast cancer patients detected through whole blood multi-parametric flow cytometry assay. *Oncimmunology*, 5(3): e1100791.

75. Bose A., Chakraborty T., Chakraborty K. et al. (2008) Dysregulation in immune functions is reflected in tumor cell cytotoxicity by peripheral blood mononuclear cells from head and neck squamous cell carcinoma patients. *Cancer Immunity*, 8(1): 10.

Клітинні вродженого імунітету та їхній зв'язок із прогнозом захворювання у хворих на рак грудної залози (огляд літератури)

С.М. Кукущкіна, Ф.В. Фільчак

Національний інститут раку, Київ

Резюме. Наведено дані наукової літератури про стан імунної системи у хворих на рак грудної залози, отримані за допомогою оцінки кількості та фенотипу клітин вродженого імунітету (нейтрофілів, моноцитів, дендритних клітин, супресорних клітин м'ялоїдного походження, природних кілерних клітин) у периферичній крові. Представлено характер змін цих показників залежно від особливостей перебігу захворювання та результатів лікування.

Ключові слова: рак грудної залози, імунітет, периферична кров, прогностичні фактори.

Cells of innate immunity and their relationship with disease prognosis in breast cancer patients (review)

S.M. Kukushkina, F.V. Fil'chak

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. The results of studies of immune system state and relationship of peripheral blood cells of innate immunity (neutrophils, monocytes, dendritic cells, myeloid-derived suppressor cells, natural killer cells) with disease course and treatment results in breast cancer patients are presented in this paper.

Key words: breast cancer, immunity, peripheral blood, prognostic factors.