

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА КОНЦЕПЦИЮ ПОЛЕВОЙ КАНЦЕРИЗАЦИИ

Л. А. Наумова

Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

Цель – анализ современных представлений о феномене полевой канцеризации, механизмах его патогенеза и морфогенеза, значении для клиники, профилактики, ранней диагностики, а также о перспективных подходах к лечению. **Материал и методы.** Поиск литературы проводился с использованием следующих электронных информационных ресурсов: CyberLeninka, PubMed, Nature Pathology, MEDLINE, PLOS ONE. Глубина поиска не превышала 10 лет и определялась фундаментальностью работ. Используемые при поиске ключевые слова: опухолевое поле, полевая канцеризация, опухоль-стромальные отношения. **Результаты.** В работах последних лет опухолевое поле, или полевая канцеризация, рассматривается как ткань с накопленными генетическими и эпигенетическими изменениями, обеспечивающими клеткам клональные различия и пролиферативное превосходство с постепенной эволюцией их фенотипа от нормального к предопухолевому (очаговая гиперплазия, мета- и дисплазия, cancer in situ) и опухолевому, отличающемуся появлением способности эпителиальных клеток к эпителиально-мезенхимальному переходу, инвазии и метастазированию. Среди важнейших детерминант формирования опухолевого поля выделяют старение, действие химических, физических мутагенов и хронического воспаления, а среди механизмов формирования поля большое значение имеют метилирование ДНК и дисрегуляция микроРНК. Изменения в стромальном компартменте ткани (экстрацеллюлярном матриксе, клетках соединительной ткани) могут играть ведущую роль в инициации опухолевого процесса, что определяется появлением особого опухоль-ассоциированного фенотипа фибробластов и макрофагов, а также изменением иммунного статуса ткани. Понимание концепции опухолевого поля имеет большое значение для раннего выявления предопухолевых изменений, профилактики развития рака и его ранней диагностики, а также разработки новой тактики таргетной терапии.

Ключевые слова: опухолевое поле, полевая канцеризация, опухоль-стромальные отношения.

Шифр специальности: 14.03.03 Патологическая физиология.

Автор для переписки: Наумова Людмила Алексеевна, e-mail: naumovala@yandex.ru

61

A MODERN VIEW ON THE CONCEPT OF FIELD CANCERIZATION

L. A. Naumova

Surgut State University, Surgut, Russia

The study aims to analyze modern ideas about the phenomenon of field cancerization, the mechanisms of its pathogenesis and morphogenesis, its importance for the clinical findings, preventive care, early diagnosis, and promising approaches to the treatment of tumors. **Material and methods.** The literature search is carried out using the following databases: CyberLeninka, PubMed, Nature Pathology, MEDLINE, and PLOS ONE. The search depth does not exceed ten years and is determined by the fundamental nature of the work. The keywords used in the search are tumor field, field cancerization, tumor-stroma interaction. **Results.** In the works of recent years, the tumor field or the field cancerization is considered to be a tissue with accumulated genetic and epigenetic changes. These changes provide cells with clonal differences and proliferative dominance with a gradual evolution of their phenotype from normal to precancerous (focal hyperplasia, metaplasia and dysplasia, cancer in situ) and tumor, characterized by the appearance of the ability to epithelial-mesenchymal transition, invasion, and metastasis. Among the most important determinants of the formation of the tumor field are aging, the action of chemical and physical mutagens, and chronic inflammation. Whereas among the mechanisms of field formation, DNA methylation and microRNA dysregulation are of great importance. Changes in the stromal compartment of the tissue (extracellular matrix, connective tissue cells) can play a leading role in the initiation of the tumor process, which is determined by the appearance of a special tumor-associated phenotype of fibroblasts and macrophages, as well as changes in the immune status of the tissue. Understanding the concept of the tumor field is of high significance for the early detection of precancerous changes, the prevention of cancer development and its early diagnosis, as well as the development of new tactics of targeted therapy.

Keywords: tumor field, field cancerization, tumor-stroma interaction.

Code: 14.03.03 Pathophysiology.

Corresponding Author: Lyudmila A. Naumova, e-mail: naumovala@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Подавляющее большинство эпителиальных опухолей (раков) различной органной локализации (легкие, предстательная железа, молочная железа) ограничиваются поражениями *in situ*, которые могут оставаться недиагностированными в течение жизни человека. Почему лишь незначительная часть этих поражений прогрессирует, пока неясно [1]. Большинство генетических изменений, обнаруживаемых в инвазивных и метастатических опухолях, уже присутствуют в фенотипически еще неизмененных клетках, а также клетках с фенотипом предопухолевых изменений (очаговая гиперплазия, мета- и дисплазия) задолго до развития рака [1–5]. Ткань с накопленными генетическими и эпигенетическими изменениями определяют как поле канцеризации, или опухолевое поле [2, 5].

Концепция полевой канцеризации была сформулирована Слоттером и соавт. в 1953 г., она базировалась на результатах изучения плоскоклеточного орофарингеального рака и обнаружении очагов дисплазии и *cancer in situ* в перитуморозной зоне [2, 6–7]. В дальнейшем концепция полевой канцеризации получила развитие в работах многих авторов о раке различной органной локализации [1, 6–8], а также неэпителиальных опухолях, в частности опухолях из гемопоэтической и нервной ткани [1]. В основу концепции положено представление не о линейном прогрессировании одного мутантного клона, а о развитии множественных поражений, или региональной канцерогенной активности. При этом региональное повреждение может быть острым или хроническим и вызывать необратимые генетические изменения в многочисленных клональных популяциях, из числа которых одна или несколько в конечном счете реализуются в рак [2, 6–7].

По мнению одних авторов, поле канцеризации ассоциируется с генетическими и эпигенетическими повреждениями эпителия, граничащего с зоной опухолевого роста [1, 4, 5, 7], в представлении других оно связано с меняющимся характером экспрессии различных сигнальных молекул (протеаз и их ингибиторов, воспалительных медиаторов и хемокинов), зависящим, в свою очередь, от присутствующей линии фибробластов, макрофагов и накапливаемых в ткани Tregs-лимфоцитов [2, 3, 8–11], а также от особенностей локального метаболического (в частности при ожирении и сахарном диабете) и гормонального статуса ткани [1, 12].

Концепция полевой канцеризации получила дальнейшее развитие с началом геномной эры и появлением возможности полногеномного секвенирования. Многоступенчатая геномная модель канцерогенеза начинается с приобретения клеткой одной или нескольких геномных или эпигеномных aberrаций, обеспечивающих ее пролиферативное превосходство. Затем формируется клональное поле подобных клеток, еще сохраняющих нормальный фенотип и не нарушающих гистоархитектонику ткани [13]. Трансформация нормальных клеток в опухолевые посредством этих механизмов не обязательно означает развитие рака, так как пролиферация опухолевой клетки может быть прервана апоптозом (если его механизмы не повреждены) и тесно связана с работой гена p53 [2]. С накоплением генетических изменений, способствующих увеличению пролиферативного потенциа-

ла, и нарастанием фенотипических различий между клональными популяциями одна или несколько клеток приобретают признаки злокачественной трансформации – способность к эпителиально-мезенхимальному переходу, инвазии и метастазированию [7, 11]. Модель предполагает, что клетки, претерпевшие ранние, но не все необходимые для опухолевой трансформации генетические изменения, и составляют поле канцеризации [13]. Примером опухолевого поля являются предопухолевые заболевания, характеризующиеся повышенным риском развития рака, в частности пищевода Барретта [7, 11].

В полях канцеризации регистрируются множественные генетические, эпигенетические и хромосомные изменения, происходящие в гистологически неизмененном эпителии. Повышенное метилирование ДНК в промоторной области генов-онкосупрессоров аналогично механизму делеции хромосомных фрагментов и может способствовать последующему развитию опухоли [1, 4]. Эпигенетически могут быть подавлены и гены, участвующие в репарации повреждений ДНК. Признаком полевой канцеризации являются также мутации митохондриальной ДНК, которые обнаруживаются не только в соседствующем с опухолью эпителии, но еще чаще – в клетках стромы. Так как эпигенетическое подавление генов и митохондриальная дисфункция являются признаками старения, они, вероятно, документируют важную связь между возрастным увеличением риска развития рака и событиями полевой канцеризации [1]. Обнаружено и повышенное метилирование микроРНК с предполагаемой онкосупрессивной функцией, в частности в полях рака желудка [1, 4, 14].

Гистологически в качестве первых признаков формирования опухолевого поля рассматриваются очаги дисплазии и неоплазии, при этом поле может распространяться на весь орган или составлять его часть. Единого мнения о размерах поля канцеризации нет – генетические и эпигенетические изменения могут определяться на значительном расстоянии (сотни/тысячи клеток) от опухоли; вероятно, эта область может захватывать расстояние от нескольких сантиметров до двух десятков сантиметров от очага опухолевого роста [2, 5, 6, 13, 14]. Так, установлено, что в подверженных воздействию солнца, но гистологически неизмененных участках кожи (особенно у стареющих людей) в эпидермисе содержится значительное количество клеток с проонкогенными мутациями p53. Эти клетки определяются в виде кластеров, которые могут увеличиваться в размерах с течением времени. Клеточные популяции с мутациями p53 в гистологически неизмененных тканях также были обнаружены при раке других органов локализации: в эпителии полости рта, слизистой оболочке бронхов, мочевого пузыря и пищевода [1, 8].

В качестве важнейших проявлений полевой канцеризации рассматриваются высокая частота мультифокальности рака (множественных поражений первичного происхождения одного и того же или различных гистологических типов), а также синхронные или метахронные опухоли, которые чаще остаются неучитываемыми и неоцениваемыми событиями. Существует большая сложность в установлении различий между действительно независимыми первичными поражениями и поражениями, являющимися результатом отдаленного распространения опухоли.

Как правило, при эпидемиологической оценке мультифокальные опухоли одной органной локализации считаются как один вид рака, а предраковые поражения обычно вообще исключаются из статистики рака, поэтому статистика первично-множественных поражений в действительности значительно занижена. Этот вывод подтверждается огромным числом (до 30–40 % случаев) выявления предраковых и злокачественных поражений при аутопсии в случаях смерти от других причин [1].

Представление о полевой канцеризации ставит целый ряд вопросов: являются ли предопухолевые изменения первичной причиной развития опухоли или же они характерны для более поздних стадий развития рака? можно ли оценить риск развития рака на основании выявляемых генетических изменений в фенотипически неизмененных клетках? действительно ли какая-либо из выявленных мутаций инициирует опухолевый процесс? Крайняя точка зрения состоит в том, что ни одна из этих мутаций сама по себе не является движущей силой развития рака и что именно клеточная микросреда сдерживает или инициирует рост опухоли [1, 5].

В настоящее время представления о канцерогенезе активно смещаются в направлении важнейшей роли в этом процессе стромы – экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), формирующего клеточную микросреду и активно регулирующего важнейшие процессы в жизни клетки (пролиферацию, адгезию, дифференцировку, миграцию, апоптоз), а также клеток соединительной ткани, обладающих широким спектром функциональной активности, в том числе определяющих характер ЭЦМ [14, 15, 17–22]. Изменения в сигнальной и транскрипционной программах стромальных клеток могут предшествовать изменениям в эпителиальных клетках (или действовать независимо от них) и фактически выступать в качестве драйвера опухолевого процесса [2, 15, 17, 19, 21]. Такое положение объясняет не только «спячку» большинства эпителиальных опухолей, но и полевую канцеризацию – феномен, имеющий большое клиническое значение и определяемый как более широкие изменения тканей и органов за пределами локализованных областей развития опухоли, которые приводят к мультифокальным и рецидивирующим опухолям [1].

Понимание концепции опухолевого поля, а значит, предопухолевых изменений при раке различной органной локализации, имеет большое значение для раннего выявления этих изменений, профилактики развития рака, его ранней диагностики и разработки новой тактики таргетной терапии [2, 23].

Цель – анализ современных представлений о феномене опухолевого поля, механизмах его патогенеза, значении его для клиники, профилактики, ранней диагностики, а также о перспективных подходах к лечению опухолей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Поиск литературы проводился с использованием следующих электронных информационных ресурсов: CyberLeninka, PubMed, Nature Pathology, MEDLINE, PLOS ONE. Глубина поиска не превышала 10 лет и определялась фундаментальностью работ. Используемые при поиске ключевые слова: опухолевое поле, поля канцеризации, опухоль-стромальные отношения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Потенциальные детерминанты формирования и особенности полей канцеризации при раке различной локализации. В качестве возможных детерминант полевой канцеризации рассматривается широкий спектр факторов: старение, химические мутагены, радиация, ультрафиолетовое излучение, свободные радикалы кислорода, образующиеся как в ходе нормальных биохимических процессов, так и при патологии, в частности в очагах хронического воспаления [5].

Концепция полевой канцеризации, впервые разработанная при исследовании **плоскоклеточного рака полости рта** (ПКРПР), базировалась на представлении о действии канцерогенов (жевание табака, курение, алкоголь) на слизистую оболочку всей полости рта и вероятности возникновения генетических повреждений на значительной площади [1]. Доказательство концепции строилось на оценке патогистологических изменений и характера экспрессии p53 в зеркальных биоптатах клинически нормальной слизистой оболочки полости рта, полученных из контралатеральных участков у пациентов с верифицированным ПКРПР. Была выявлена высокая частота генетической нестабильности эпителия, обусловленная мутацией p53, и показано, что молекулярные изменения являются ранним событием в процессе полевой канцеризации, появляются еще до фенотипических изменений эпителия, в частности его дисплазии, и, вероятно, могут быть использованы для выявления лиц с повышенным риском развития рака полости рта и проведения лечения. Интересно, что избыточная экспрессия p53 оказалась характерна лишь для очагов первичной карциномы полости рта, но не ее рецидивов [8].

Основные положения концепции опухолевого поля были также прослежены на примере **плоскоклеточного рака кожи** (ПКРК), характеризующегося высокой частотой очагов дисплазии и cancer in situ в перитуморозной зоне. В модели ПКРК концепция полевой канцеризации имеет два важных аспекта для управления канцерогенезом. Во-первых, ПКРК возникает из множественных очагов предраковых изменений, но наличие рака хотя бы одной области сопровождается повышенным риском возникновения рака в других областях. Во-вторых, клинический рецидив ПКРК после полного хирургического иссечения может представлять собой развитие нового первичного рака, и риск рецидива может коррелировать со степенью злокачественности поля. Установлено, что пациенты с ПКРК от двух до девяти анатомических областей имеют двукратно повышенный риск рецидива по сравнению с пациентами с раком одной области. Поражение раком десяти и более областей сопровождается 12-кратным увеличением риска местного рецидива [7].

Важнейшей движущей силой эпидермального канцерогенеза является ультрафиолетовое (УФ) излучение, которое прямо (при длине волны 290–320 нм) или косвенно (при длине волны излучения 320–400 нм) повреждает ДНК клеток эпидермиса, обуславливая соматические мутации: инактивирующие – в генах онкосупрессоров и активирующие – в онкогенах. Установлено, что и рак, и актинический кератоз, относящиеся к важнейшим предопухолевым изменениям кожи и представляющие собой очаги эпидермальной дис-

плазии, имеют сходные генетические мутации, среди которых чаще встречается утрата функции генов-онкосупрессоров – TP53 и NOTCH1, которая определяется в 95 % случаев при ПКРК и в 75 % случаев актинического кератоза. При этом чем больше очагов актинического кератоза в одной анатомической области, тем выше риск развития ПКРК. Вторым эффектом УФ-излучения, способствующим эпидермальному канцерогенезу, оказывается локальная (местная) иммуносупрессия [7].

Как уже установлено, **показатель иммунного статуса** влияет на формирование полей канцеризации при опухолях различной органной локализации. В частности, иммунокорректирующая терапия приобретает большое значение в лечении очагов лейкоплакии, которая рассматривается как предопухолевое заболевание полости рта [24]. Исследование экспрессии PD1 (мембранный белок надсемейства иммуноглобулинов, участвующий в дифференцировке иммунных клеток), CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов в очагах лейкоплакии, подвергшихся и не подвергшихся трансформации в ПКРП, показало отсутствие различий в экспрессии PD1 и CD4+ и выявило значительное увеличение экспрессии CD8+ в очагах, которые фенотипически эволюционизировали в карциному [25].

Определяющая **роль воспаления** в развитии рака постулируется со второй половины XIX века и остается предметом изучения до настоящего времени [1]. Исследования последних лет показывают, что воспаление может оказывать как стимулирующее, так и подавляющее влияние на канцерогенез, что определяется фенотипической пластичностью макрофагов, выполняющих различные функции при остром и хроническом воспалении [1]. Так, изменения при тесно связанном с хроническим воспалением актиническом кератозе могут быть эффективно устранены при лечении агонистами толл-подобных рецепторов (TLR), вызывающими мощную острую воспалительную реакцию, которая оказывает подавляющее действие на развитие рака [1]. В очаге воспаления макрофаги могут дифференцироваться в так называемый «убивающий» фенотип M1, осуществляющий элиминацию микробов и раковых клеток, и «разрешающий» фенотип M2, направленный на разрешение или сдерживание острого токсического воспаления и связанный с «тлеющим» хроническим воспалением, которое способствует опухолевой трансформации [1, 14].

Фенотипические особенности макрофагов напрямую определяются опухолевыми клетками и клеточным составом опухолевой микросреды посредством межклеточного обмена различными по составу экзосомами, в том числе содержащими микроРНК (miR) [1, 14]. МикроРНК являются эндогенными, некодирующими однонитевыми РНК, которые ингибируют трансляцию и способствуют деградации мессенджерных РНК с комплементарными последовательностями. Характер экспрессии микроРНК зависит от типов клеток и тканей и играет ключевую роль в регуляции различных биологических процессов на трансляционном и посттрансляционном уровнях [23]. Так, при мелкоклеточном раке легкого miR-130a, miR-1207-5p и miR-125b определяют дифференцировку макрофагов в направлении M1 фенотипа, ассоциирующегося с экспрессией провоспалительных цитокинов: интерлейкина-12 (IL), IL-23, фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) и гамма-интерферона (IFN-γ), которые допол-

нительно увеличивают количество активных форм кислорода, что приводит к эффективному подавлению опухоли [14, 26]. В подтип M2 макрофаги дифференцируются при воздействии противовоспалительных цитокинов: IL-4, IL-10, IL-13 или трансформирующего фактора роста бета (TGFβ). Активированные макрофаги M1 проявляют бактерицидную, иммуностимулирующую и подавляющую опухоль активность, в то время как макрофаги M2 участвуют в разрешении воспаления, процессах ремоделирования ткани и играют протуморогенную роль [14, 26].

Опухолевая микросреда, характеризующаяся как гипоксическая, обуславливает активацию генов, ответственных за фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа (HIF-1), являющийся, в свою очередь, модулятором поляризации макрофагов в M2 фенотип. На этот процесс влияет и активация одних микроРНК (miR-103a, miR-21-5p и miR-320a) и подавление других (miR-4319, miR-130a и miR-155) [26]. Опухоль-ассоциированные макрофаги (CAM), имеющие фенотип M2 и экспрессирующие IL-4, IL-10, IL-13, TGF-β, PGE2, в сочетании с высоким уровнем в опухолевой микросреде HIF-1α стимулируют ангиогенез, ремоделирование матрикса, способствуют подавлению иммунитета, развитию эпителиально-мезенхимального перехода, а значит, прогрессированию и метастазированию опухоли [14, 26].

Эпидемиологические и экспериментальные данные указывают на важную роль **воспаления** на начальных стадиях развития рака. Является воспаление первичным триггером процесса или стимулирует экспансию уже мутировавших клеток – пока неясно [1]. Однако исследования канцерогенеза в органах желудочно-кишечного тракта показывают, что воспаление может провоцировать развитие рака, и это подтверждается высокой частотой колит-ассоциированного рака, а также воспроизведением подобного состояния в эксперименте у мышей путем перорального введения провоспалительных повреждающих агентов, в частности декстрана сульфата натрия. Сильная причинная связь существует также между инфекцией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) и **раком желудка**, при котором воспаление рассматривается в качестве основной причины. Прямым доказательством этого оказалась возможность инициации желудочного канцерогенеза при трансгенной сверхэкспрессии провоспалительного цитокина IL-1β в слизистой оболочке желудка (СОЖ), а также развитие рака через каскад NF-κB (ядерный фактор «каппа-би») – активирующих цитокинов и рекрутирование иммуномодулирующих клеток. Повышенная экспрессия IL-1β приводила не только к увеличению пролиферации и трансформации желудочных эпителиоцитов, но и атрофическим изменениям в стромальном компартменте СОЖ. В свою очередь, атрофия стромы и связанное с ней старение фибробластов могут не только вносить значительный вклад в процесс полевой канцеризации, но и играть в нем определяющую роль [1].

Следствием хронического воспаления и продукции высокореактивных форм кислорода становится повышенное метилирование ДНК в критических регуляторных областях транскрипции из-за индуцированной через различные механизмы экспрессии DNMT1 (фермент ДНК-метилтрансферазы 1), подавляющего транскрипцию p16. Установлена связь между инфицированием *H. pylori* и эпигенетическим выключением

экспрессии генов-онкосупрессоров посредством микроРНК в фенотипически неизменной СОЖ [1]. Так, экспрессия miR-21, miR-155 и miR-223 в СОЖ в сравнении с контролем постепенно нарастает в патологическом ряду от хронического гастрита (ХГ) к хроническому атрофическому гастриту (ХАГ) и раку желудка (РЖ) или в соответствии с прогрессированием – каскаду Корреа. Экспрессия miR-10a, miR-21 и miR-135b также постепенно нарастает от зоны неизменной СОЖ к опухоли. Участие микроРНК в прогрессировании каскада Корреа объясняется их разнообразным воздействием на целевые гены. Так, miR-26a влияет на TREM1 (триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 1, стимулирует воспалительную реакцию) и CLIP2 (цитоплазматический белок, опосредующий взаимодействие между специфическими мембранными органеллами и микротрубочками). В свою очередь, TREM1 является известным триггером врожденного иммунитета, стимулирует секрецию ФНО-α и ИЛ-8. Нарастание экспрессии TREM1 в эпителии СОЖ напрямую регулируется H. pylori и усиливает выраженность воспаления за счет иррегуляции ИЛ-8. CLIP2 включает путь ФНО-α, играющего важнейшую роль в желудочном канцерогенезе. Интересно, что среди исследованных микроРНК не выявляется разницы в их экспрессии при РЖ кишечного и диффузного типов, которые, как известно, отличаются разными патогенетическими механизмами. Вместе с тем при диффузном РЖ установлена более низкая экспрессия miR-26a [23]. При раке желудка, являющемся следствием развивающегося в перитуморозной зоне хронического воспаления, рассматривается и регистрируемое увеличение активности hsa-miR-10a, hsa-miR-483; hsa-miR-664a, регулирующих гены-онкосупрессоры – APC, RUNX1, PTEN, TP53 и др. Показаны также существенные отличия в уровне экспрессии hsa-miR-10a, -miR-21, -miR-135b, -miR-148a, -miR-150, -miR-215, -miR-483 и -miR-664a в зоне неизменной СОЖ, участках, соседствующих с РЖ, и в самой опухоли, отражающие наличие полевой канцеризации [4]. Потенциально полученные данные могут быть полезны для использования их в качестве биомаркеров риска развития РЖ [4]. Вместе с тем требуются более убедительные доказательства значения роли дисрегуляции микроРНК в СОЖ, прилегающей к опухоли, в развитии РЖ [23].

Аутофлуоресцентная бронхоскопическая визуализация в сочетании с исследованием таргетных биопсий и последующими клиническими наблюдениями не дали убедительных доказательств последовательного прогрессирования изменений в слизистой оболочке бронхов от разной степени выраженности дисплазии до карциномы in situ (CIS) и инвазивного **плоскоклеточного рака легких**. Вместе с тем отмечается, что в то время, как злокачественное прогрессирование диспластических поражений является нечастым событием, наличие диспластических изменений связано с частым развитием плоскоклеточного рака легкого на других участках слизистой, поэтому тяжелая дисплазия и CIS рассматриваются как маркер повышенного риска развития рака легких [1].

При раке молочной железы (РМЖ) также отмечается мультифокальное развитие опухоли и рецидивы, появляющиеся не только в месте хирургической резекции, но и на значительном удалении, включая контралатеральную молочную железу, что всегда определяет серьезность выбора между консервативным ле-

чением, заключающимся в ограниченном иссечении опухоли, и радикальной мастэктомией. Риск местных или относительно отдаленных рецидивов после иссечения опухоли значителен – от 5 до 22 %, но эффективность радикальной мастэктомии в сочетании с лучевой терапией нередко оказывается ниже вследствие тяжелого подавления иммунной системы. Нередко выявление клинически невыраженных злокачественных очагов, не связанных с диагностированной опухолью, определяет еще один потенциальный барьер для эффективной консервативной терапии РМЖ [1, 13]. Молекулярная таксономия РМЖ, изначально направленная на внедрение достижений молекулярной онкологии в стандарты лечения, также не всегда позволяет достигнуть цели из-за выраженной гетерогенности опухоли [2, 27].

Кроме того, экспериментальные данные позволяют предполагать, что при РМЖ развитие раковых клеток de novo может быть обусловлено первичными изменениями стромы железы [1, 13].

Концепция полевой канцеризации при РМЖ базируется на особенностях анатомии этого органа (долевом ветвлении протоковой системы молочной железы) и тесно связана с теорией «больной доли», в соответствии с которой РМЖ рассматривается как лобарное заболевание [13].

Основными детерминантами полевой канцеризации при РМЖ являются генетические (наследственные и приобретенные) и эпигеномные нарушения. Все известные высоко- и среднепенетрантные ассоциированные с РМЖ гены играют важнейшую роль в поддержании целостности генома, в частности репарации ДНК. Несмотря на увеличивающийся список генов со специфической для РМЖ aberrантной экспрессией, к особенностям РМЖ относится практически постоянное обнаружение гиперметилирования регуляторных областей генов и дисрегуляция микроРНК за счет их метилирования. Глобальное снижение уровня активных микроРНК при РМЖ и опухолях других локализаций позволяет рассматривать большую часть этих молекул как опухолевые супрессоры [27]. Предполагается, что генетическая нестабильность протоковидолькового эпителия, возникающая вследствие мутаций в период эмбрионального развития, суммируется с клеточными и стромальными событиями в постнатальном периоде, что ведет к увеличению количества мутаций и возможной злокачественной трансформации. Так как клетки с генетическими дефектами находятся внутри одного и того же протокового дерева, одновременные или асинхронные множественные очаги опухоли возникают в одной доле. Мультицентричный (мультифокальный) РМЖ поражает более одной доли [13].

Молекулярная характеристика соседствующей с опухолью фенотипически неизменной ткани молочной железы, включая стромальный компартмент, определяет объем хирургического вмешательства. Геномная нестабильность, экспрессия теломеразы, эпителиально-мезенхимальный переход в сочетании с плотным дезорганизованным экстрацеллюлярным матриксом и накапливающимися в ткани миофибробластами являются факторами инициации и прогрессии опухоли. Иссечение зоны такой молекулярно-генетически измененной ткани входит в понятие местного контроля при консервативном лечении РМЖ [13].

Полевые эффекты при **раке предстательной железы** проявляются высокой частотой мультифокальных поражений: более чем у 90 % пациентов с этим диагнозом выявляется два или более опухолевых очага. Большая гетерогенность этих поражений и различная скорость их прогрессирования создают сложности диагностики, прогноза и лечения заболевания. С одной стороны, возникает необходимость систематических множественных биопсий предстательной железы («биопсии насыщения») для минимизации вероятности того, что микроскопические, но высокоагрессивные поражения останутся незамеченными (ложноотрицательный диагноз). С другой стороны, точный прогноз и лечебная тактика затруднительны, т. к. невозможно предсказать поведение явно «ленивых» поражений, что порождает проблему чрезмерного лечения пациентов [1].

Строма и опухолевое поле. Важнейшая роль стромы в эпителиальном морфогенезе сохраняется и в канцерогенезе, опухоль-ассоциированная строма не просто «отвечает» на неопластические изменения эпителия, а способствует формированию опухолевого поля. В последние годы сформулирована гипотеза о новой модели полевой канцеризации, базирующаяся на коэволюции микроокружения опухоли. Изменения в сигнальной и транскрипционной программах клеток стромы могут предшествовать изменениям или действовать независимо от изменений в эпителиоцитах и фактически выступать в качестве драйвера опухолевого процесса [15, 17, 19, 21]. Среди клеток стромы важнейшую роль в перестройке эпителиально-стромальных отношений в процессе опухолевой эволюции играют, прежде всего, фибробласты, приобретающие фенотип опухоль-ассоциированных фибробластов (CAFs) [21, 28, 29]. Сложная роль стромальных фибробластов в инициации рака определяется их внутренней гетерогенностью [30]. Популяции фибробластов из разных тканей (и даже внутри одной ткани) могут обладать различными свойствами, включая восприимчивость к формированию фенотипа CAFs, взаимодействие с эпителиальными клетками и клетками иммунной системы. Лежащая в основе таких различий сигнатура экспрессии генов довольно стабильна и сохраняется при культивировании фибробластов [1]. Посредством секретируемых экзосом, содержащих различные классы биомолекул, включая микроРНК, CAFs влияют на увеличение пролиферативной активности и мутагенез в эпителиоцитах, активируют ангиогенез, нарушают межклеточные адгезионные контакты и подавляют апоптоз, иницируя злокачественный фенотип в морфологически и генотипически нормальных эпителиальных клетках [21].

Трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) является ключевым регулятором поведения фибробластов и в зависимости от условий может индуцировать фиброз и/или активацию CAFs [1, 18, 21]. Значение TGF- β демонстрирует потеря рецептора TGF- β типа 2 (TGFR- β 2) в фибробластах желудка и/или предстательной железы, ведущая к увеличению экспрессии фактора роста гепатоцитов, Wnts и ряда провоспалительных генов, которые связаны с паракринными механизмами развития рака [1].

В эксперименте мезенхимальная делеция CSL, ключевого эффектора канонической сигнализации Notch, индуцирует в фибробластах экспрессию ряда эффекторных белков CAFs и транскрипционных фак-

торов семейства AP1 (основных детерминант фотостарения и развития рака кожи) и демонстрирует признаки полевой канцеризации в коже: аномалии волосных фолликулов, выраженную атрофию дермы, развитие очагов актинического кератоза и cancer in situ, которые через 2–4 месяца прогрессируют в инвазивный рак [1].

В отличие от нормальных фибробластов и миофибробластов, CAFs не удаляются апоптозом, следовательно, их активация необратима. CAFs, выделенные из образцов рака легких, молочной железы, яичников и поджелудочной железы человека, обладают способностью индуцировать развитие опухоли. CAFs, продуцируя проангиогенные факторы (CXC12, VEGF, FGF, IL8 / CXCL8 и PDGF-C), CCL-2, IL-6, FAP, IL-4, гиалуронан, IL-8, CXCL9, CXCL10, CXCL12 и Fsp1, модулируют опухолевое микроокружение и способны напрямую вызывать прогрессирование и метастазирование опухоли. Ответная секреция опухолевыми клетками, взаимодействующими с CAFs, различных факторов роста (FGF-2, PDGF) и хемокинов (в частности, CXCL12), а также формирующийся вследствие увеличения массы опухолевых клеток механический стресс ведут к активации CAFs, что формирует обеспечивающий прогрессирование опухоли механизм, который может быть прерван прицельным воздействием на функциональные молекулы, секретируемые CAFs, в частности посредством терапевтического вмешательства на основе miRNA [14, 21]. Подавление miRNA-1 и miRNA-206, влияющих на фактор роста эндотелия сосудов A (VEGFA) и хемокиновый лиганд 2 (CCL2), и повышение экспрессии miRNA-31, действующей на опухолевый супрессор FOXO3a, ингибирующий экспрессию VEGFA в фибробластах, способствуют превращению нормальных фибробластов, выделенных от пациентов с немелкоклеточным раком легкого, в CAFs. В эксперименте прямое или косвенное влияние, оказываемое miRNA на VEGFA и CCL2, может значительно снижать ангиогенез в опухоли легких, ее рост и метастазирование [14].

Старение фибробластов индуцирует программу экспрессии генов, перекрывающуюся с программой экспрессии CAFs, включая продукцию ряда факторов роста и цитокинов, в частности IL-6, поддерживающих воспаление и пролиферацию опухолевых эпителиоцитов. Стареющие клетки могут быть удалены in vivo с помощью ряда механизмов, включающих активацию макрофагов. Таким образом, стромальные изменения сосуществуют с опухолевой эволюцией эпителия и являются результатом различных эпигенетических событий, а также хромосомных и/или генетических изменений, включая потерю p53 [1].

Предиспозиция при канцерогенезе складывается из особого микроокружения потенциально опухолевых клеток и определяется присутствием не только CAFs, но и рассмотренных выше опухоль-ассоциированных макрофагов и других клеток иммунной системы – различных популяций лимфоцитов, дендритных клеток, а также взаимодействующих с эпителиальными клетками компонентов экстрацеллюлярного матрикса – фибронектина, ламинина, различных типов коллагена, гиалуроновой кислоты, участвующей в постоянном ремоделировании ЭЦМ [19, 30].

Среди лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, определяются CD4⁺, CD8⁺ - Т-клетки и естественные клетки-киллеры, которые играют важную роль в регуляции противоопухолевого иммунитета [14]. В зависи-

мости от цитокинового профиля среди CD4⁺-Т-клеток выделяют несколько подтипов: классические Т-хелперы 1 (Th1) и Т-хелперы 2 (Th2), Т-хелперы 9 (Th9), Т-хелперы 17 (Th17), регуляторные Т-клетки (Tregs) и фолликулярные хелперные Т-клетки (Tfh). Tregs представляют собой гетерогенную популяцию иммуносупрессивных клеток, которые контролируют иммунный статус, модулируя иммунный ответ. Они способствуют прогрессированию рака, подавляя противоопухолевый иммунитет посредством секреции медиаторов, ингибирующих функции эффекторных Т-клеток, в частности их прямую цитолитическую активность, а также подавляющих дендритные клетки [14].

Tregs рекрутируются в опухоль посредством хемокинов, секретируемых опухолевыми клетками и клетками стромы и взаимодействующих с хемокиновыми рецепторами на поверхности Tregs. К таким хемокинам и их рецепторам относятся CCL17/22–CCR4, CXCL9/10/11–CXCR3, CCL5–CCR5, CCL28–CCR10, CXCL12–CXCR4 и CCL21/CCR7. Дисрегуляция miRNA приводит к увеличению продукции CXCL1 и рекрутированию Treg, что способствует иммунному ускользанию опухоли [14].

Терапевтические аспекты концепции опухолевого поля. Наряду с метастазированием как основной причиной смертности от рака, полевая канцеризация, являясь важнейшим фактором мультифокальности и рецидивирования опухолей, оказывается еще одной причиной высокой заболеваемости и летальности. Множественность поражений, которые не подвергаются хирургическому лечению, и рецидивы рака после иссечения первичной опухоли являются проблемами первостепенной важности, для решения которых существует настоятельная необходимость выявления маркеров стромальных и эпителиальных изменений, формирующих поле канцеризации и определяющих характер и объем лечебного вмешательства. В этом контексте новые подходы к визуализации изменений стромы *in vivo*, включающие воспаление, меняющийся состав ЭЦМ и протеолитическую активность, старение фибробластов и увеличение их плотности, а также выяснение сигнальных путей, тесно связанных с полевой канцеризацией, и выявление дисфункции микроРНК, могут привести к прорыву в лечении опухолей [1, 14]. Перспективным может оказаться вмешательство в активацию CAFs и процесс старения стромальных клеток, или возвращение исходного фенотипа элементам стромы [21]. Ряд схем лечения уже используется для полевой терапии рака кожи, и более глубокое понимание механизмов терапевтического действия этих препаратов может оказаться полезным для распространения таких методов лечения полей канцеризации другой органной локализации [1].

На сегодняшний день полевая терапия оказалась наиболее разработанной при ПКРК и актиническом кератозе. В управлении опухолевым полем данной локализации на первом месте стоит защита от УФ-излучения (солнцезащитные кремы), поскольку УФ-излучение является и инициатором, и промотором ПКРК. Снижение появления новых очагов актинического кератоза прямо пропорционально общему количеству используемого солнцезащитного крема. Для местного лечения актинического кератоза доказана эффективность аналога пиримидина – 5FU, иммуномодулятора имиквимода и нестероидного противовос-

палительного препарата диклофенака. Полевая терапия актинического кератоза дает значительное снижение частоты ПКРК у пациентов с высоким риском. Еще более выраженный эффект отмечается при сочетанном использовании 5FU и производного витамина Д – кальцитриола, который увеличивает активацию Т-клеток через продукцию тимического стромального лимфопоэтина (TSLP). Циклическое лечение препаратом 5FU приводит к снижению частоты ПКРК на 68 %. В США пероральный препарат 5FU одобрен также для лечения колоректального рака, рака желудка и рака молочной железы [7].

В лечении актинического кератоза эффективен также полученный из сока растения *Tuforesia repens* ингенол мебутат. Он оказывает прямое цитотоксическое действие на кератиноциты, индуцирует локальное воспаление, а также предотвращает развитие индуцированного УФ-излучением ПКРК через предупреждение возникновения его прекурсоров – Т53-мутированных клонов в эпидермисе. В качестве системной полевой терапии ПКРК используют также изотретиноин или никотинамид (амидная форма витамина В3), которые способствуют репарации ДНК и снижают иммуносупрессивные эффекты УФ-излучения. Общепринятым и эффективным методом полевой терапии остается фотодинамическая терапия, ведущая к уменьшению размеров и количества TP53-мутантных клонов [7].

Принимая во внимание связи между микроокружением опухоли, дисрегуляцией miRNA и развитием признаков рака, miRNA-опосредованная регуляция опухолевой микросреды также может стать основой терапевтической стратегии при лечении полевой канцеризации и рака [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в работах последних лет опухолевое поле, или полевая канцеризация, рассматривается как ткань с накопленными генетическими и эпигенетическими изменениями, обеспечивающими клеткам клональные различия и пролиферативное превосходство с постепенной эволюцией их фенотипа от нормального к предопухолевому (очаговая гиперплазия, мета- и дисплазия, cancer *in situ*) и опухолевому, отличающемуся появлением способности эпителиальных клеток к эпителиально-мезенхимальному переходу, инвазии и метастазированию. Среди важнейших детерминант формирования опухолевого поля рассматриваются старение и хроническое воспаление, а среди механизмов формирования поля большое значение имеют эпигенетические изменения – метилирование ДНК, дисрегуляция микроРНК. Работы последних лет подтверждают, что опухолевая эволюция эпителия не только неотделима от эволюции подлежащей стромы, но изменения в строме (экстрацеллюлярном матриксе, клетках соединительной ткани) могут играть ведущую роль в инициации опухолевого процесса, что определяется появлением особого опухоли-ассоциированного фенотипа фибробластов и макрофагов, а также изменением иммунного статуса ткани. Понимание механизмов формирования опухолевого поля стимулирует разработку терапевтической стратегии предупреждения и подавления развития опухолевого процесса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Dotto G. P. Multifocal Epithelial Tumors and Field Cancerization: Stroma as a Primary De-terminant // J Clin Invest. 2014. No. 124 (4). P. 1446–1453. DOI 10.1172/JCI72589.
- Fernández J. P., Méndez-Sánchez S. C., Gonzalez-Correa C. A., Miranda D. A. Could Field Cancerization Be Interpreted as a Biochemical Anomaly Amplification due to Transformed Cells? // Med Hypotheses. 2016. No. 97. P. 107–111. DOI 10.1016/j.mehy.2016.10.026.
- Curtius K., Wright N. A., Graham T. A. An Evolutionary Perspective on Field Cancerization // Nat Rev Cancer. 2017. No. 18 (1). P. 19–32. DOI 10.1038/nrc.2017.102.
- Pereira A. L., Magalhães L., Moreira F. C. et al. Epigenetic Field Cancerization in Gastric Cancer: Micrnas as Promising Biomarkers // Journal of Cancer. 2019. No. 10 (6). P. 1560–1569. DOI 10.7150/jca.27457.
- Takeshima H., Ushijima T. Accumulation of Genetic and Epigenetic Alterations in Normal Cells and Cancer Risk // NPJ Precision Oncology. 2019. No. 3. DOI 10.1038/s41698-019-0079-0.
- Бабаян А. Ю., Залетаев Д. В., Немцова М. В. Подтверждение значения полей канцеризации в генезе поверхностного рака мочевого пузыря // Молекуляр. медицина, 2013. № 1. С. 24–28.
- Christensen S. R. Recent Advances in Field Cancerization and Management of Multiple Cutaneous Squamous Cell Carcinomas // F1000Research. 2018. No. 7. DOI 10.12688/f1000research.12837.1.
- Hande A. H., Mohite D. P., Chaudhary M. S. et al. Evidence Based Demonstration of the Concept of Field Cancerization' by p53 Expression in Mirror Image Biopsies of Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma – an Immunohistochemical Study // Rom J Morphol Em-bryol. 2015. No. 56 (3). P. 1027–1033.
- Stearman R., Dwyer-Nield L., Grady M. C., Malkinson A. M., Yeraci M. W. A Macrophage Gene Expression Signature Defines a field Effect in the Lung Tumor Microenvironment // Cancer res. 2008. No. 68 (1). P. 34–43. DOI 10.1158/0008-5472.CAN-07-0988.
- Braakhuis B. J. M., Brakenhoff R. H., Leemans C. R. Second Field Tumor: A New Opportunity for Cancer Preventing?// The Oncologist. 2005. No. 10 (7). P. 493–500. DOI 10.1634/theoncologist.10-7-493theoncologist.alphamedpress.org/content/10/7/493.
- Redente E. F., Orlicky D. J., Bouchard R. J. Tumour Signaling to the Bone Marrow Changes to the Phenotype of Monocytes and Pulmonary Macrophages During Urethane-Induced Primary Lung Tumourogenesis in A/J Mice // Am J Pathol. 2007. No. 170 (2). P. 693–708. DOI 10.2353/ajpath.2007.060566.
- Кит О. И., Франциянц Е. М., Геворкян Ю. А., Комарова Е. Ф., Сальникова М. М., Малейко М. Л. Состояние стероидного гомеостаза опухолевой ткани различных морфологических форм рака желудка // Паллиатив. медицина и реабилитация. 2011. № 4. С. 35–38.
- Tan M. P., Tot T. The Sick Lobe Hypothesis, Field Cancerisation and the New Era of Preci-sion Breast Surgery // Gland Surg. 2018. No. 7 (6). P. 611–618. DOI 10.21037/gs.2018.09.08.
- Lee S. S., Cheah Y. K. The Interplay between MicroRNAs and Cellular Components of Tumour Microenvironment (TME) on Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Progression // Journal of Immunology Research. 2019. DOI 10.1155/2019/3046379.
- Dotto G. P. Multifocal Epithelial Tumors and Field Cancerization: Stroma as a Primary Determinant // J Clin Invest. 2014. No. 124 (4). P. 1446–1453. DOI 10.1172/JCI72589.
- Fernández J. P., Méndez-Sánchez S. C., Gonzalez-Correa C. A., Miranda D. A. Could Field Cancerization Be Interpreted as a Biochemical Anomaly Amplification due to Transformed Cells? // Med Hypotheses. 2016. No. 97. P. 107–111. DOI 10.1016/j.mehy.2016.10.026.
- Curtius K., Wright N. A., Graham T. A. An Evolutionary Perspective on Field Cancerization // Nat Rev Cancer. 2017. No. 18 (1). P. 19–32. DOI 10.1038/nrc.2017.102.
- Pereira A. L., Magalhães L., Moreira F. C. et al. Epigenetic Field Cancerization in Gastric Cancer: Micrnas as Promising Biomarkers // Journal of Cancer. 2019. No. 10 (6). P. 1560–1569. DOI 10.7150/jca.27457.
- Takeshima H., Ushijima T. Accumulation of Genetic and Epigenetic Alterations in Normal Cells and Cancer Risk // NPJ Precision Oncology. 2019. No. 3. DOI 10.1038/s41698-019-0079-0.
- Babayan A. Yu., Zaletaev D. V., Nemcova M. V. Podtverzhdienie znacheniya polej kancerizacii v geneze poverhnostnogo raka mochevogo puzrya // Molekulyarnaya medicina, 2013. No. 1. P. 24–28. (In Russian).
- Christensen S. R. Recent Advances in Field Cancerization and Management of Multiple Cutaneous Squamous Cell Carcinomas // F1000Research. 2018. No. 7. DOI 10.12688/f1000research.12837.1.
- Hande A. H., Mohite D. P., Chaudhary M. S. et al. Evidence Based Demonstration of the Concept of Field Cancerization' by p53 Expression in Mirror Image Biopsies of Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma – an Immunohistochemical Study // Rom J Morphol Embryol. 2015. No. 56 (3). P. 1027–1033.
- Stearman R., Dwyer-Nield L., Grady M. C., Malkinson A. M., Yeraci M. W. A Macrophage Gene Expression Signature Defines a field Effect in the Lung Tumor Microenvi-ronment // Cancer res. 2008. No. 68 (1). P. 34–43. DOI 10.1158/0008-5472.CAN-07-0988.
- Braakhuis B. J. M., Brakenhoff R. H., Leemans C. R. Second Field Tumor: A New Opportunity for Cancer Preventing? // The Oncologist. 2005. No. 10 (7). P. 493–500. DOI 10.1634/theoncologist.10-7-493theoncologist.alphamedpress.org/content/10/7/493.
- Redente E. F., Orlicky D. J., Bouchard R. J. Tumour Signaling to the Bone Marrow Changes to the Phenotype of Monocytes and Pulmonary Macrophages During Urethane-Induced Primary Lung Tumourogenesis in A/J Mice // Am J Pathol. 2007. No. 170 (2). P. 693–708. DOI 10.2353/ajpath.2007.060566.
- Kit O. I., Frantsiyants E. M., Gevorkyan Yu. A., Komarova E. F., Salnikova M. M., Maleyko M. L. The State of Steroid Homeostasis of Tumor Tissue of Various Morpho-logical Forms of Gastric Cancer // Palliative Medicine and Rehabilitation. 2011. No. 4. P. 35–38. (In Russian).
- Tan M. P., Tot T. The Sick Lobe Hypothesis, Field Cancerisation and the New Era of Precision Breast Surgery // Gland Surg. 2018. No. 7 (6). P. 611–618. DOI 10.21037/gs.2018.09.08.
- Lee S. S., Cheah Y. K. The Interplay between MicroRNAs and Cellular Components of Tumour Microenvironment (TME) on Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Progression // Journal of Immunology Research. 2019. DOI 10.1155/2019/3046379.

15. Förster S., Gretschel S., Jöns T., Yashiro M., Kemmner W. THBS4, a Novel Stromal Mole-cule of Diffuse-Type Gastric Adenocarcinomas, Identified by Transcriptome-Wide Expres-sion Profiling // *Mod Pathol.* 2011. No. 24 (10). P. 1390–1403. DOI 10.1038/modpathol.2011.99.
16. West J., Bianconi G., Severini S., Teschendorff A. E. Differential Network Entropy Reveals Cancer System Hallmarks // *Scientific Reports.* 2012. No. 802. DOI 10.1038/srep00802.
17. DeFilippis R. A., Fordyce C., Patten K. et al. Stress Signaling from Human Mammary Epithelial Cells Contributes to Phenotypes of Mammographic Density // *Cancer Res.* 2014. No. 74 (18). P. 5032–5044. DOI 10.1158/0008-5472.CAN-13-3390.
18. Gonzalez D. M., Medici D. Signaling Mechanisms of the Epithelial-Mesenchymal Transition // *Science Signaling.* 2014. No. 7 (344). DOI 10.1126/scisignal.2005189.
19. Spinelli F. M., Vitale D. L., Demarchi G., Cristina C., Alaniz L. The Immunological Effect of Hyaluronan in Tumor Angiogenesis // *Clin Transl Immunology.* 2015. No. 4 (12). P. 1–9. DOI 10.1038/cti.2015.35.
20. Afik R., Zigmond E., Vugman M. et al. Tumor Macrophages are Pivotal Constructors of Tumor Collagenous Matrix // *J Exp Med.* 2016. No. 213 (11). P. 2315–2331. DOI 10.1084/jem.20151193.
21. Gascard Ph., Tlsty Th. D. Carcinoma-Associated Fibroblasts: Orchestrating the Composition of Malignancy // *Genes Dev.* 2016. No. 30 (9). P. 1002–1019. DOI 10.1101/gad.279737.116.
22. Walker C., Mojares E., Del Río Hernández A. Role of Extracellular Matrix in Development and Cancer Progression // *Int J Mol Sci.* 2018. No. 19 (10). DOI 10.3390/ijms19103028.
23. Kim B., Jang J., Heo Y. J. et al. Dysregulated miRNA in a Cancer-Prone Environment: A Study of Gastric Non-Neoplastic Mucosa // *Sci Rep.* 2020. No. 10 (1). DOI 10.1038/s41598-020-63230-1.
24. Grigolato R., Bizzoca M. E., Calabrese L., Leuci S., Mignogna M. D., Muzio L. L. Leukoplakia and Immunology: New Chemoprevention Landscapes? // *Int J Mol Sci.* 2020. No. 21 (18). DOI 10.3390/ijms21186874.
25. Chaves A. L. F., Silva A. G., Maia F. M. et al. Reduced CD8 + T Cells Infiltration Can Be Associated to a Malignant Transformation in Potentially Malignant Oral Epithelial Lesions // *Clin Oral Investig.* 2019. No. 23 (4). P. 1913–1919. DOI 10.1007/s00784-018-2622-8.
26. Pirlog R., Cismaru A., Nutu A., Berindan-Neagoe I. Field Cancerization in NSCLC: A New Perspective on MicroRNAs in Macrophage Polarization // *Int J Mol Sci.* 2021. No. 22 (2). P. 746. DOI 10.3390/ijms22020746.
27. Кулигина Е. Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы // *Практич. онкология.* 2010. Т. 11, № 4. С. 203–216.
28. Augsten M., Cancer-Associated Fibroblasts as Another Polarized Cell Type of the Tumor Microenvironment // *Front Oncol.* 2014. No. 4 (62). DOI 10.3389/fonc.2014.00062.
29. Kasashima H., Yashiro M., Nakamae H. et al. Bone Marrow-Derived Stromal Cells are Associated with Gastric Cancer Progression // *Br J Cancer.* 2015. No. 113 (3). P. 443–452. DOI 10.1038/bjc.2015.236.
30. Наумова Л. А. Общепатологические аспекты рака желудка, ассоциированного с системной недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Новосибирск, 2019. 160 с.
15. Förster S., Gretschel S., Jöns T., Yashiro M., Kemmner W. THBS4, a Novel Stromal Molecule of Diffuse-Type Gastric Adenocarcinomas, Identified by Transcriptome-Wide Expression Profiling // *Mod Pathol.* 2011. No. 24 (10). P. 1390–1403. DOI 10.1038/modpathol.2011.99.
16. West J., Bianconi G., Severini S., Teschendorff A. E. Differential Network Entropy Reveals Cancer System Hallmarks // *Scientific Reports.* 2012. No. 802. DOI 10.1038/srep00802.
17. DeFilippis R. A., Fordyce C., Patten K. et al. Stress Signaling from Human Mammary Epithelial Cells Contributes to Phenotypes of Mammographic Density // *Cancer Res.* 2014. No. 74 (18). P. 5032–5044. DOI 10.1158/0008-5472.CAN-13-3390.
18. Gonzalez D. M., Medici D. Signaling Mechanisms of the Epithelial-Mesenchymal Tran-sition // *Science Signaling.* 2014. No. 7 (344). DOI 10.1126/scisignal.2005189.
19. Spinelli F. M., Vitale D. L., Demarchi G., Cristina C., Alaniz L. The Immunological Effect of Hyaluronan in Tumor Angiogenesis // *Clin Transl Immunology.* 2015. No. 4 (12). P. 1–9. DOI 10.1038/cti.2015.35.
20. Afik R., Zigmond E., Vugman M. et al. Tumor Macrophages are Pivotal Constructors of Tumor Collagenous Matrix // *J Exp Med.* 2016. No. 213 (11). P. 2315–2331. DOI 10.1084/jem.20151193.
21. Gascard Ph., Tlsty Th. D. Carcinoma-Associated Fibroblasts: Orchestrating the Composition of Malignancy // *Genes Dev.* 2016. No. 30 (9). P. 1002–1019. DOI 10.1101/gad.279737.116.
22. Walker C., Mojares E., Del Río Hernández A. Role of Extracellular Matrix in Development and Cancer Progression // *Int J Mol Sci.* 2018. No. 19 (10). DOI 10.3390/ijms19103028.
23. Kim B., Jang J., Heo Y. J. et al. Dysregulated miRNA in a Cancer-Prone Environment: A Study of Gastric Non-Neoplastic Mucosa // *Sci Rep.* 2020. No. 10 (1). DOI 10.1038/s41598-020-63230-1.
24. Grigolato R., Bizzoca M. E., Calabrese L., Leuci S., Mignogna M. D., Muzio L. L. Leukoplakia and Immunology: New Chemoprevention Landscapes? // *Int J Mol Sci.* 2020. No. 21 (18). DOI 10.3390/ijms21186874.
25. Chaves A. L. F., Silva A. G., Maia F. M. et al. Reduced CD8 + T Cells Infiltration Can Be Associated to a Malignant Transformation in Potentially Malignant Oral Epithelial Lesions // *Clin Oral Investig.* 2019. No. 23 (4). P. 1913–1919. DOI 10.1007/s00784-018-2622-8.
26. Pirlog R., Cismaru A., Nutu A., Berindan-Neagoe I. Field Cancerization in NSCLC: A New Perspective on MicroRNAs in Macrophage Polarization // *Int J Mol Sci.* 2021. No. 22 (2). P. 746. DOI 10.3390/ijms22020746.
27. Kuligina E. Sh. Epidemiologicheskies i molekulyarnye aspekty raka molochnoj zhelezy // *Prakticheskaya onkologiya.* 2010. Vol. 11, No. 4. P. 203–216. (In Russian).
28. Augsten M., Cancer-Associated Fibroblasts as Another Polarized Cell Type of the Tumor Microenvironment // *Front Oncol.* 2014. No. 4 (62). DOI 10.3389/fonc.2014.00062.
29. Kasashima H., Yashiro M., Nakamae H. et al. Bone Marrow-Derived Stromal Cells are Associated with Gastric Cancer Progression // *Br J Cancer.* 2015. No. 113 (3). P. 443–452. DOI 10.1038/bjc.2015.236.
30. Naumova L. A. Obshchepatologicheskies aspekty raka zheludka, associirovannogo s sistemnoj nedifferencirovannoj displaziej soedinitel'noj tkani. Novosibirsk, 2019. 160 p. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Наумова Людмила Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии и общей патологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

ORCID: 0000-0003-1145-3710.

E-mail: naumovala@yandex.ru

ABOUT THE AUTHOR

Lyudmila A. Naumova – Doctor of Sciences (Medicine), Professor of the Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

ORCID: 0000-0003-1145-3710.

E-mail: naumovala@yandex.ru