

УЛУЧШЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ЛЕГКОГО ПУТЕМ ОПТИМИЗАЦИИ МЕТОДА КРИОДЕСТРУКЦИИ

IMPROVEMENT OF RESULTS OF TREATMENT OF LUNG CANCER BY OPTIMIZING THE METHOD OF CRYODESTRUCTION

*T. Kotova
S. Tsybusov*

Annotation

The article highlights some trends in the treatment of malignant tumors, in particular, the cryoablation of solid tumors. We discuss the possibility of using the method of cryotherapy as a tool for targeting and inactivation of cancer stem cells, which is the main structural unit of the initiate, sustain growth, and metastasis of tumors. The analysis of the data of the literature concerning the phenotypic and functional characteristics of tumor-inducing cells, including more IBS as potency, and advanced in the differentiation of their descendants, the nature of the impact of the cold factors. Describes the main ways of optimizing the application of the method of cryoablation in clinical practice.

Keywords: cryosurgery, treatment of malignant tumors, lung cancer.

Котова Татьяна Геннадьевна

*К.мед.н., научный сотрудник
научного клинического центра медицинской
криологии "онКолор", Н. Новгород*

Цыбусов Сергей Николаевич

*Д.мед.н., профессор,
Нижегородская государственная
медицинская академия, Н. Новгород*

Аннотация

В статье освещены некоторые направления лечения злокачественных новообразований, в частности, криодеструкция солидных опухолей. Обсуждается возможность использования метода криодеструкции, как инструмента направленного воздействия и инактивации стволовых раковых клеток, являющихся главной структурной единицей инициации, поддержания роста и метастазирования опухолей. Проведен анализ данных литературы относительно фенотипических и функциональных особенностей опухоль-индуцирующих клеток, в том числе как более потенциальных СПК, так и продвинутых в дифференцировке их потомков, характера влияния на них холодových факторов. Рассмотрены основные пути оптимизации применения метода криодеструкции в клинической практике.

Ключевые слова:

Криохирургия, лечение злокачественных опухолей, рак легкого.

Наличие стволовых раковых клеток (СПК) в опухоли является основной причиной рецидивов после проведения оперативного вмешательства. При хирургическом иссечении опухолевой ткани СПК могут попадать в кровяное русло с последующей их диссеминацией. Joosten J.J., Muijen G.N., Wobbes T., Ruers T.J. в своих работах обратили внимание на тот факт, что криовоздействие способно "фиксировать" СПК в опухолевом сайте, предотвращая их миграцию и тем самым снижая риск возникновения метастазов [10]. Более того, после криовоздействия у фракции молодой культуры аденокарциномы Эрлиха (АКЭ), обогащенной СПК с фенотипом CD44+, в два раза снижался их опухоль-индуцирующий потенциал [7]. Baust J.G., Gage A.A., Bjerklund Johansen T.E., считают, что это может быть обусловлено тем, что использование данного метода активирует холод-индуцируемые молекулярные стрессорные каскады, которые могут запускать гибель СПК в опухоли. Метод криодеструкции получил наибольшее распространение при лечении опухолей молочной железы, почек, простаты и печени. Как было отмечено выше, его преимуществами по сравнению с другими малоинвазивными методами явля-

ются отсутствие серьезных интраоперационных осложнений и низкая вероятность развития нарушений функции органа, пораженного опухолью.

Например, при криодеструкции опухоли почки почечная функция снижается на 6%, при радиочастотной абляции – на 13%, а открытой резекции – на 26%. Существенно повысилась эффективность данного метода с момента внедрения новых методик: например, применение в криохирургии газопроводных термодатчиков с трансперитонеальным размещением или использование зондов с циркулирующим жидким азотом или аргоном. Внутри области криохирургического воздействия выделяют центральную зону коагуляционного некроза и периферическую, в которой степень повреждения клеток может варьировать. В центральной зоне формируются кристаллы льда, что приводит к механической травме и дегидратации клеток с последующим их осмотическим повреждением, в периферической зоне внутриклеточное кристаллообразование отсутствует, и гибель опухолевых клеток происходит преимущественно по типу апоптоза [5, 13]. Учитывая анатомические особенности внутренних

органов, необходимо максимально адаптировать технологию криовоздействия, в частности, правильно подобрать скорость охлаждения и оттаивания ткани–мишени. Образование внутриклеточного льда происходит более интенсивно при высоких скоростях охлаждения, что приводит к более выраженному повреждению клеток [18].

При этом для проведения криодеструкции важно подобрать оптимальную температуру замораживания опухолевой ткани. Для деструкции опухолевой ткани недостаточно снизить температуру в области введения зонда до -20°C , поскольку в области криовоздействия могут остаться выжившие опухолевые клетки. При использовании температур от -40 до -60°C достигается тотальный некроз опухолевых клеток. Однако при использовании данных температур существует вероятность повреждения прилежащих к опухоли здоровых тканей. В этой связи фактором, определяющим эффективность деструкции клеток при проведении криодеструкции опухоли, является время криовоздействия.

Существенное значение так же имеет медленное оттаивание опухолевой ткани, т.к. процент гибели клеток существенно выше, чем при использовании быстрого размораживания, что обусловлено "эффектами раствора", рекристаллизацией и длительным окислительным стрессом [19, 1, 2]. С каждым годом методы криодеструкции модифицируются и совершенствуются, однако положительный результат после проведенного лечения не удается достичь в 10–40% случаев. Возможно, это связано как с условиями применения метода, так и с особенностями организма пациента, стадией заболевания и т. д. Некоторые исследователи полагают, что использование противоопухолевых химиотерапевтических агентов в сочетании с криодеструкцией усиливает повреждающее действие замораживания на клетки опухоли [6, 16]. Считается, что терапия, приводящая к гибели клеток в результате апоптоза, потенцирует иммунный ответ организма и способствует дополнительной деструкции клеток опухоли [15]. Одним из альтернативных способов сочетанного использования криодеструкции и дополнительных видов терапии является метод локального введения препарата в ткань, подвергшуюся криовоздействию.

В настоящее время интенсивно развивается нанокриохирurgia, основным принципом которой является введение суспензии наночастиц с заданными физическими или химическими характеристиками в опухолевую ткань [17]. При использовании данного метода увеличивается количество некротизированных опухолевых клеток и улучшается визуализация границ опухоли во время проведения криодеструкции [11]. Перспективным в этом плане может быть использование наночастиц ортованадата в сочетании с другими наносистемами, которые

способны как визуализировать СРК, так и уменьшать их количество, ингибируя интенсивность опухолевого роста. При использовании данных наночастиц на фоне проведения криодеструкции минимизируется вероятность возникновения рецидивов и метастазов. Кроме того, важно учитывать, что отдаленные результаты лечения и степень экспрессии различных опухолевых маркеров, имеющих диагностическое значение, зависят от состояния СРК [14]. При этом чувствительность этих клеток к проводимой терапии и, в частности, к криовоздействию определяется их фенотипическими характеристиками. Так, клетки АКЭ с фенотипом CD44+/24– более устойчивы к криовоздействию, чем CD44hi.

Следует отметить, что методы, которые используются сочетано с криодеструкцией, также оказывают слабое токсическое действие на СРК, выжившие после криохирургической операции, что может в дальнейшем вызвать рецидивы. На это указывают данные W. Rao с соавторами [12], которые на биомиметической 3D–маммосферной модели показали, что криоабляция не приводит к полной гибели популяции СРК с фенотипом CD44+CD133+. Во многом это вызвано наличием у СРК молекулярных механизмов, которые опосредуют их криоустойчивость. Так, индуцируемый холодом РНК–связывающий протеин RBM3, который повышено экспрессируется в СРК простаты, защищает клетки от апоптоза [20]. Этим фактом обусловлена необходимость применения в качестве вспомогательной терапии при криодеструкции агентов, селективно вызывающих инактивацию данной субпопуляции клеток, в частности, противодиабетического препарата "Метформин" ("Bristol–Myers Squibb", США), рекомбинантного ИЛ–15, клеток фетальной печени и др. [4, 8].

Высокая вероятность выживания СРК после криовоздействия определила необходимость разработки путей оптимизации метода криодеструкции. Внимание исследователей было направлено на изучение возможности использования многократных циклов замораживания–оттаивания [1]. Целесообразность применения этого приема подтверждается тем, что каждый цикл замораживания–оттаивания приводит к более выраженному повреждению клеток и увеличению зоны некроза, [1,2], как и цитотоксического эффекта, оказываемого криовоздействием на опухолевую ткань, что, в свою очередь, приводит к более эффективной деструкции опухолевой ткани. Следовательно эффект от многократного замораживания значительно увеличивается [1,2,9]. Возможно, это обусловлено тем, что при однократном криовоздействии потенцируется воспалительный ответ тканей, который может приводить к стимуляции СРК, а при многократном – к гибели этих клеток. В модельных экспериментах с перевиваемой *in vivo* АКЭ продемонстрирована необходимость многократного криовоздействия на опухолевые клетки с целью полной инактивации опухоли–ин-

дуцирующего потенциала СРК, особенно при "старении" опухоли. Данный факт должен учитываться в клинической онкологии при использовании хирургических методов. Таким образом, несмотря на то, что метод криодеструкции опухолей имеет несомненное преимущество перед хирургическим удалением переродившихся тканей, его целесообразно использовать повторно в комбинации с препаратами, способными элиминировать СРК.

Отдельного внимания заслуживает перспектива внедрения в широкую практику возможности применения нанодисперсных частиц магнитного наполнителя (МН), полученных плазмохимическим методом, в качестве компонентов теплопроводящих сред для магнитокриовоздействий. Проведение криодеструкции в магнитном поле (МП) значительно расширяет возможности метода, создавая высокую теплопроводность между поверхностью криоаппликатора и замораживаемой тканью. Нанодисперсные частички мягкомагнитного наполнителя (ММН), введенные посредством наружного МП в открытые с поверхности полости и каналы патологического очага, создают теплопроводящие каналы в тех участках патологической ткани, которые без этого были бы препятствием для прохождения холода в глубину замораживаемого очага.

Кроме того, благодаря мягкой консистенции такие композиции могут принимать рельеф самой сложной конфигурации. Их высокая теплопроводность резко возрастает в МП за счет образования цепочек из магнитных частиц (МЧ), выстраивающихся вдоль силовых линий наружного МП. Среди известных магнитомягких материалов особое внимание уделяется нанодисперсным частицам (НЧ) магнетита (Fe_3O_4), железа металлического и железо-углеродного композита, активного ингредиента теплопроводящих сред для магнитоуправляемой теплопередачи в криохирургии. Это обусловлено их доступностью, невысокой стоимостью и уже известными данными по успешному многолетнему применению этих материалов в медицине. Среди работ в этой области следует отметить достижения отечественных ученых – А.А. Кузнецова, Н.Н. Глущенко, Ю.И. Федорова, Н.А. Брусенцова, В.И. Коченова, С.Н. Цыбусова, В.И. Филиппова, М.А. Владимировского [3].

Выводы

Исследования в области фундаментальной онкологии

сосредоточены на изучении уникальной популяции СРК, которые являются главной структурной единицей инициации и отвечают за поддержание роста и метастазирование опухолей. Химио- и радиорезистентность делает СРК потенциальными клетками-мишенями для факторов криовоздействия при криоиррадиации опухолей.

Интерес клиницистов к применению криохирургического метода лечения злокачественных новообразований обусловлен не только возможностью механической деструкции опухолевого сайта, но и фиксацией в нем СРК. Метод криодеструкции является эффективным минимально-инвазивным методом лечения, который может применяться как при первичной опухоли, так и в случае ее рецидива после других видов терапии. Данный метод представляет собой альтернативу хирургическому лечению в тех случаях, когда удаление опухоли затруднено или невозможно. Для усиления эффекта криоабляции также используются многократные циклы замораживания-оттаивания, что позволяет увеличить размер зоны некроза и усилить деструкцию опухолевой ткани. Сочетание криодеструкции и введения цитотоксических по отношению к СРК препаратов увеличивает повреждающее действие замораживания на клетки опухоли. Также перспективным в лечении онкологических заболеваний является метод нанокриохирургии, обеспечивающий разрушение большого количества СРК, что снижает риск развития рецидивов. Проведение криодеструкции в магнитном поле (МП) значительно расширяет возможности метода. Нанодисперсные частички ММН, введенные посредством наружного МП в открытые с поверхности полости и каналы патологического очага, создают теплопроводящие каналы в тех участках патологической ткани, которые без этого были бы препятствием для прохождения холода в глубину замораживаемого очага.

Заключение

Несмотря на то, что криодеструкция является перспективным и активно развивающимся методом лечения новообразований, не решенными остаются некоторые вопросы: минимизация повреждения окружающих здоровых тканей; определение достаточной степени промораживания периферических зон опухоли; детальное исследование *in vivo* и *in vitro* процессов, происходящих в подвергшихся замораживанию тканях. Решение этих задач важно для улучшения и повышения точности криохирургического воздействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Макарычева Т.Г., Цыбусов С.Н., Буланов Г.А. Динамика локальных изменений после криодеструкции геморроидальных узлов. // Актуальные вопросы хирургии и клинической анатомии: Сборник научных трудов X научно-практической конференции в рамках Международной выставки "Медицина и здоровье 2004" – Пермь – 2004 – с. 84–85.