

ФГУ НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова
Росмедтехнологий,
Санкт-Петербург

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

А.В. Новик, В.М. Моисеенко

Адьювантная терапия (АТ) – лечение, проводимое после хирургического удаления первичной опухоли при полном отсутствии клинически определяемых очагов опухолевого роста по данным имеющихся методов визуализации

Адьювантная терапия (АТ) – лечение, проводимое после хирургического удаления первичной опухоли при полном отсутствии клинически определяемых очагов опухолевого роста по данным имеющихся методов визуализации.

Теоретической основой для проведения АТ является представление о системном характере злокачественной опухоли даже на самых ранних этапах развития. Подобные взгляды имеют давнюю историю. Ещё во времена Гиппократ [2] отмечалось, что при удалении опухоли у некоторых больных происходил значительный рост метастазов. Показатели онкологической статистики свидетельствуют, что более половины больных с локальными формами солидных опухолей умирают от метастатического процесса. Эти данные практически не изменились за более чем 50 лет [2, 7, 10, 14].

С появлением в арсенале онкологов средств системного воздействия на опухолевый процесс в середине XX века стала возможной и АТ. Идея проведения такого лечения появилась в начале 50 годов, когда была показана обратная зависимость между количеством опухолевых клеток и эффективностью химиотерапевтических средств [7]. Одновременно в целом ряде исследований была установлена циркуляция опухолевых клеток в крови значительной части больных в периоперационном периоде [2]. Эти данные наряду с появлением новых цитостатиков стали основой для изучения возможностей АТ рака, которая, как казалось поначалу, способна коренным образом изменить ситуацию в онкологии. Тем не менее, большинство первоначальных исследований не дали ожидаемых результатов. С течением времени расширялись показания к применению данного метода терапии, улучшались результаты лечения. Однако значительного увеличения продолжительности жизни больных не происходило. Почему же столь большие надежды не оправдались? Для ответа на данный вопрос, понимания действия метода и перспектив его развития необходимо подробно остановиться на возможностях системной противоопухолевой терапии и биологических закономерностях, отражающих взаимодействие опухоли и организма.

В арсенале средств системной терапии опухолевых заболеваний на сегодняшний день условно можно выделить 3 группы: химиотерапия, иммунотерапия и таргетная терапия. Разделение такое условно, поскольку большинство средств обладают разносторонним влиянием на организм.

Химиотерапия

Для химиотерапевтических средств основой действия является нарушение клеточной пролиферации путем нарушения целостности молекул ДНК, блокирования процессов транскрипции и митоза. Остановка данных процессов приводит к клеточной гибели с помощью активации одного из механизмов – апоптоза или некроза клеток. Специфичность противоопухолевого воздействия определяется у большинства препаратов данной группы большей долей пролиферирующих клеток в опухоли, а у некоторых препаратов – наличием систем активации препарата в опухоли (например, капецитабин). Основной вопрос применения химиотерапевтических средств – чувствительность клеток опухоли к цитостатику. Исходя из механизма действия препаратов, чувствительность обеспечивается большим процентом пролиферирующих клеток в опухоли и отсутствием механизмов резистентности в них. Данные механизмы включают в себя ферментные системы, приводящие к инактивации лечебного препарата (например, дигидропиримидиндегидрогеназа, инактивирующая фторпиримидины), системы переносчиков лекарственных средств из цитоплазмы во внеклеточное пространство (такие как продукты генов множествен-

ной лекарственной резистентности) и механизмы восстановления повреждений ДНК, вызванных цитостатиками (такие как Ercc-1, восстанавливающий разрывы ДНК, возникающие под действием препаратов платины). Кроме того, для запуска процессов клеточной гибели в ответ на повреждение клетки необходима адекватная работа соответствующих внутриклеточных каскадов. Наличие указанных механизмов может быть обусловлено как самой природой возникшей опухолевой клетки, так и генетической нестабильностью последней, что приводит к накоплению мутаций и возникновению резистентности. В экспериментах установлено, что при однократном назначении химиотерапевтического средства погибает только фиксированная часть опухолевых клеток, причем этот показатель зависит как от дозы лекарственного средства, так и от количества опухолевых клеток. С увеличением объема опухоли происходит уменьшение её чувствительности к цитостатикам [7]. Более того, более чувствительными оказываются маленькие опухолевые очаги по сравнению с большими. Достигнутые в последние годы успехи химиотерапии отдельных опухолей, преимущественно лимфопролиферативных, выявили ещё одну важную особенность, необходимую для успешного применения цитостатиков – моноклональность заболелания.

Подводя итог вышесказанному, наибольший эффект от применения цитостатиков можно получить, проводя лечение при минимальной опухолевой массе (микрометазы), представленной исключительно пролиферирующими клетками, моноклональным характере опухоли при отсутствии как первичной, так и вторичной лекарственной резистентности.

Иммунотерапия

К иммунотерапии относятся средства, реализующие свой противоопухолевый эффект путем влияния на иммунологический процесс: распознавание или презентацию антигена, активацию иммунного ответа, стимуляцию воспаления, регуляцию иммунного ответа или эффекторное звено иммунной системы. Теоретически иммунная система способна уничтожить практически любую опухоль, даже при значительном её распространении [5]. Тем не менее, этого не происходит. Причина кроется в характере работы самой иммунной системы. Главная её задача – обеспечение антигенного гомеостаза. Для нормальной работы организма в целом существует ряд ограничений, обеспечивающих правильное распознавание «своего». Так, аутореактивные лимфоциты в норме должны удаляться в тимусе, в противном случае возникают аутоиммунные реакции. С этой точки зрения противоопухолевый иммунитет может рассматриваться как «полезная аллергия» [3]. Возможно, часть аутореактивных лимфоцитов могут проходить внутритимусную селекцию ввиду слабой экспрессии негативных регуляторных факторов или Т-клеточного рецептора, действия каких-либо других причин. Таким образом, обра-

зование клеток памяти, способных вызвать противоопухолевый иммунный ответ, возможно, но для их активации необходим соответствующий сдвиг равновесия стимулирующих и ингибирующих факторов.

С другой стороны, распознавание всего разнообразия антигенов иммунной системой требует их процессинга и презентации антиген-представляющими клетками в контексте молекул главного комплекса гистосовместимости (ГКС) при обязательном участии костимулирующих сигналов [5]. При этом для связывания с молекулой ГКС антигенная детерминанта должна обладать строго определенными характеристиками, в противном случае связывания не происходит. Уничтожение объекта, несущего чужеродный антиген, невозможно без презентации ГКС на поверхности указанного объекта. Присутствие стоп-сигналов на клетке-мишени также прекращает иммунный ответ на неё.

Антигены опухолей по большей своей части не являются строго специфичными. Большинство из них обладают небольшой иммуногенностью, что, в сочетании с нарушениями в презентации антигенов, может привести к анергии. Кроме того, в результате различных мутаций возможна потеря опухолевыми клетками антигенов ГКС, выработка ими иммуносупрессивных молекул и секреция ряда цитокинов, блокирующих противоопухолевый иммунный ответ.

Накопление опухолевой массы приводит к изменениям в антигенном профиле, усилению иммуносупрессии и снижению эффективности иммунотерапии. Кроме того, быстрый рост опухолевых клеток снижает эффективность иммунных реакций.

Таким образом, применение иммунотерапии наиболее эффективно при небольшом опухолевом объеме, медленном росте образования, отсутствии иммуносупрессивных влияний опухоли, иммуногенности опухолевых ассоциированных антигенов, т.е. в ситуациях, когда иммунный ответ возможен, но недостаточен для эрадикации опухоли.

Таргетная терапия

Основой действия таргетной терапии является блокирование пролиферативных сигналов как на внутриклеточном, так и на тканевом уровне (факторы роста, гормоны). Применение таких факторов особенно эффективно при стимуляции опухолевого роста в конкретной опухоли преимущественно через один из путей сигнальной трансдукции. Блокирование такого пути может привести к полной остановке пролиферации опухолевых клеток. Однако такой механизм стимуляции роста встречается далеко не всегда. Препятствием эффективного применения данной терапии являются, с одной стороны, обширные связи между сигнальными путями, что позволяет части опухолевых клеток использовать другие пролиферативные сигналы. С другой стороны, возникающие мутации в рецепторах могут приводить к потере чувствительности опухолевой клетки к ингибитору сигнальной трансдукции. Поэтому ключевым

фактором для эффективной таргетной терапии является зависимость опухоли от соответствующих пролиферативных сигналов.

Изложенные выше особенности позволяют сделать вывод о том, что имеющиеся на сегодняшний день методы системной лекарственной терапии имеют ограниченную эффективность. Опухолевая масса, поликлональность опухолевых клеток и связанное с ней разнообразие реакций на однотипные воздействия, генетическая нестабильность являются ключевыми факторами, препятствующими успеху такого лечения. Может ли удаление опухоли на ранних этапах, при отсутствии определяемых метастазов и, следовательно, минимальной опухолевой массе, изменить ситуацию и улучшить результаты лекарственного лечения? Для ответа на этот вопрос необходимо рассмотреть в динамике развитие взаимоотношений в системе первичная опухоль – организм – метастазы. Развитие этой системы включает в себя, прежде всего, динамику увеличения опухолевой массы – кинетику опухолевого роста, процесс распространения опухоли по организму – процесс метастазирования, развитие популяций опухолевых клеток, взаимодействие различных популяций и опухолевых очагов между собой, своим окружением и иммунной системой.

Кинетика опухолевого роста

Дихотомическое деление клетки представляет собой экспоненциальный процесс, который можно описать следующим образом (рис.1):

$$N=N_02^x \text{ или } N=N_0 \exp(\log_2 t/T_c)$$

где N – количество клеток в популяции, N_0 – исходное количество клеток, x – количество делений, t – время,

T_c – время, требующееся для прохождения клеткой 1 клеточного цикла.

Такая модель описывает идеальную ситуацию, в которой все клетки делятся, причем с одинаковой скоростью. Применительно к опухолевому росту это справедливо лишь для некоторых экспериментальных опухолей, например, для линии лейкемии L1210 [7]. В остальных популяциях опухолевых клеток существуют, по крайней мере, 3 типа клеток. Это, в первую очередь, делящиеся клетки, т.е. те клетки, которые находятся в G_1, S, G_2 , или M- фазах клеточного цикла – фракция роста. Именно они приводят к увеличению опухолевой массы. Другая группа клеток – покоящиеся или дифференцированные клетки, находящиеся в фазе G_0 . Их существование поддерживает объем опухоли, но не приводит к её росту. Между этими двумя группами существует динамическое равновесие, управляемое множеством стимулирующих и подавляющих рост факторов. К третьей группе относятся клетки, вступившие на путь клеточной гибели, т.е. в которых происходят процессы апоптоза или некроза. Существование данной популяции отражает клеточные потери во время роста опухоли. Однако, если потери постоянны, то кинетика роста всё равно остается экспоненциальной (рис.1). Популяция, к которой относится опухолевая клетка, определяется постоянно действующими системами сигнальных посредников и контролей за прохождением клеточного цикла. Такой надзор может осуществляться как внутриклеточными, так и внеклеточными факторами. Наличие последних как раз и объясняет наблюдавшийся в эксперименте феномен, описывающий замедление скорости опухолевого роста при увеличении опухолевой массы. Данная модель опухолевого роста получила название кинетики Гомпертца (рис. 1). Исходя из полученных за-

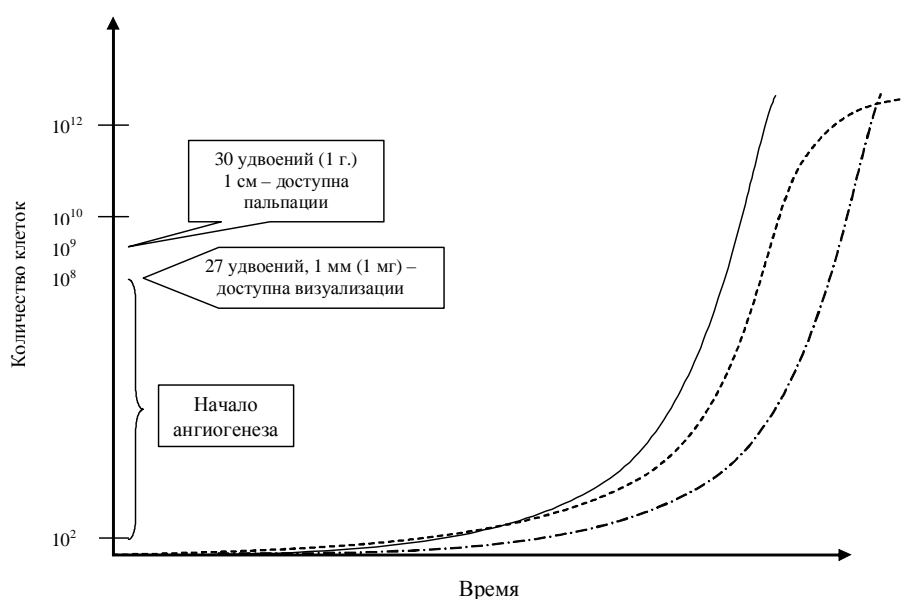


Рис. 1. Динамика роста опухоли. — экспоненциальный рост, клеточные потери = 0, - - - - экспоненциальный рост, потери 90%, - · - · - кинетика Гомпертца.

кономерностей, максимальная скорость опухолевого роста и наибольший размер фракции роста в опухоли наблюдается при небольшой опухолевой массе.

Процесс роста любого опухолевого очага тесно связан с взаимодействием опухоли и организма. В особенности это справедливо для неоангиогенеза. Эксперименты показали, что рост опухоли без сосудов возможен при размерах очага до 1 мм, что соответствует примерно 27 последовательным делениям клетки [1, 7]. Однако процесс может начаться значительно раньше – уже после 7 делений. Ангиогенез является обязательным этапом процесса метастазирования, о котором будет сказано ниже. Для достижения клинически определяемых размеров опухоли в 1 см³ опухоль проходит как минимум 30 последовательных удвоений. К этому моменту значительная часть популяции опухолевых клеток представлена неделяющимися элементами. При значительной доле данной популяции развитие опухоли до клинических проявлений требует ещё большего количества делений, и, соответственно, времени. Скорость удвоения опухолевой массы лишь косвенно отражает пролиферативную активность, поскольку этот показатель зависит как от скорости пролиферации, так и от количества делящихся клеток [6]. При этом в опухоли с большим временем удвоения может наблюдаться чрезвычайно агрессивный клон. Увеличение размеров опухоли приводит к 3 важным процессам – накоплению резистентных к лекарственным воздействиям клеток, уменьшению пула пролиферирующих клеток и установлению стабильной сети кровеносных сосудов или опухолевых каналов, выполняющих их функцию. Эти сосуды характеризуются меньшей чувствительностью к ингибирующим влияниям. Более того, извест-

ный феномен ускорения роста метастазов при удалении первичной опухоли объясняется синтезом опухолевыми клетками крупного очага естественных ингибиторов ангиогенеза, таких как ангиостатин.

Удаление видимой (наиболее крупной) части опухолевых очагов создает уникальную ситуацию в отношении процесса роста опухоли:

1. Снижение опухолевой массы приводит к активизации процессов пролиферации опухоли, что делает её более чувствительной к воздействию цитостатиков. Это может существенно улучшить результаты терапии. В эксперименте показано, что проведение химиотерапии при быстро пролиферирующей опухоли может привести к её полному устранению, однако при значительном размере и большой доле неделящихся клеток этого достичь не удастся. Удаление части опухоли значительно улучшает результаты терапии (рис.2) [7].

Причина такой реакции – увеличение пролиферирующей фракции опухолевых клеток за счет рекрутирования части покоящейся популяции и стимуляции их пролиферации. Необходимо отметить, что данное увеличение пролиферации является временным. Проведенные на мышах эксперименты показали, что введение цитостатика непосредственно после удаления части опухолевых клеток повышало противоопухолевую эффективность препарата в несколько раз, тогда как отсрочка введения лекарственного средства приводила к ухудшению результатов лечения [7].

2. В небольших опухолевых очагах идут процессы ангиогенеза, на которые можно влиять с помощью существующих методов таргетной терапии. Кроме того, пролиферирующая клетка эндотелия является более надежной мишенью для использования цитостатиков, чем опу-

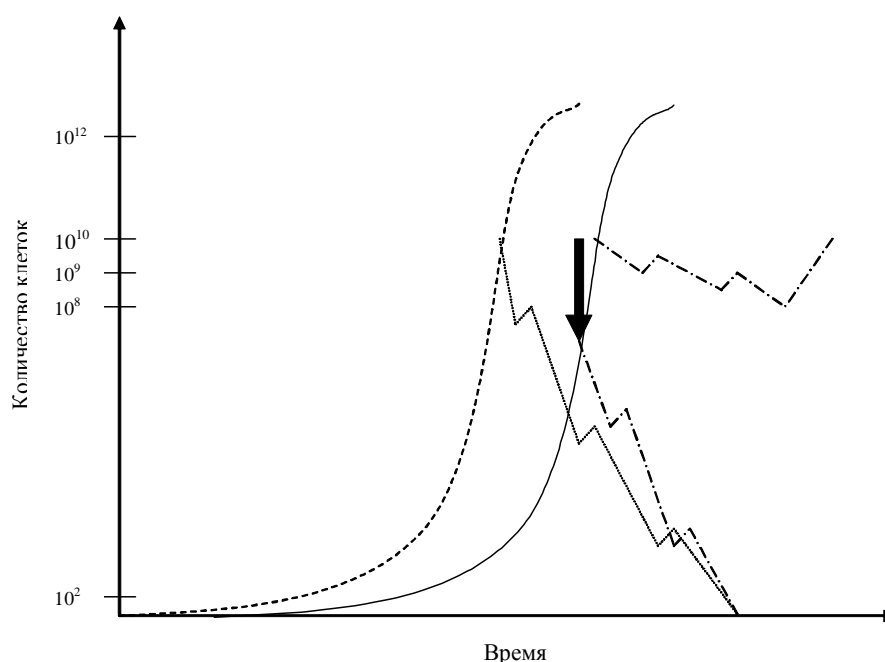


Рис. 2 Влияние химиотерапии на опухоль с большой фракцией роста (-----) и малой фракцией роста (—). Пунктирами показано уменьшение опухолевой массы под влиянием химиотерапии с последующей репопуляцией между циклами. Стрелка – циторедукция с помощью локальных методов воздействия.

холевая в связи с генетической стабильностью. Использование метрономных режимов химиотерапии позволяет эффективно воздействовать на эти сосуды при минимальной токсичности такой терапии.

3. Для некоторых опухолей, в частности, для рака почки, описаны случаи регресса опухолевых очагов после удаления первичной опухоли. Подавление роста очагов дает возможность для проведения терапии, требующей низкой биологической активности опухолевого процесса и позволяет надеяться на остановку процесса путем блокирования факторов роста и индукции иммунного ответа.

4. Как уже говорилось выше, при описании возможностей различных методов лекарственного лечения, генетическая нестабильность и мутагенез, проходящий в опухолях, являются основным источником резистентности как к воздействию лекарственных препаратов, так и обнаружению опухоли иммунной системой. При учете случайного характера изменений в генетическом материале, вероятность возникновения резистентного клона прямо пропорциональна количеству опухолевых клеток, способных вступить в дальнейшем в пролиферацию. Уменьшение опухолевой массы при локальных методах терапии снижает количество клеток на несколько порядков, пропорционально понижая вероятность развития резистентных клонов [7].

5. Воспалительные изменения, разрушение клеток, местная активация механизмов репарации и иммунного надзора сопровождают практически любое локальное вмешательство. Эта ситуация может привести к сдвигу баланса между активацией и торможением иммунного ответа на некоторые опухоль-ассоциированные антигены, что является благоприятным условием для применения иммунотерапии [13].

Метастазирование опухоли

В процессе метастазирования опухолей выделяют 8 этапов [1]:

1. Разъединение, обособление, диссоциация опухолевых клеток с полной утратой межклеточных контактов и выход из озлокачествленного паренхиматозного комплекса в первичном узле.

2. Прохождение через базальную мембрану эпителиев (при эпителиальной природе новообразования).

3. Прикрепление комплекса к компонентам межклеточного матрикса и ферментная деградация указанных компонентов.

4. Инвазия – миграция комплекса по каналам деградации.

5. Ферментолитическое разрушение стенок, прохождение опухоли в капилляры.

6. Циркуляция опухолевых клеток по лимфо- и гематогенному руслу.

7. Прикрепление клеток к стенке сосуда, деградация компонентов этой стенки, начало опухолевой инвазии в органе-мишени.

8. Деление опухолевых клеток в зоне экстравазальной инвазии, формирование метастатического очага.

Нарушение каждого этапа процесса прекращает дальнейшее развитие метастатического очага. Для успешного прохождения всех этапов метастазирования опухолевая клетка должна обладать метастатическим фенотипом, позволяющим преодолеть все барьеры на пути к новой локализации. Биохимические механизмы данного процесса сложны, не полностью изучены. Мы остановимся лишь на некоторых аспектах, важных с точки зрения адьювантной терапии.

Исследования показали, что далеко не все клетки опухоли могут давать метастазы. Фактически, лишь 0,05% из них обладают метастатическим потенциалом, т. е. 1 из 2000 клеток [1]. Генотипические и фенотипические изменения неразрывно связаны с генетической нестабильностью и естественным отбором данных клеток при взаимодействии с организмом и лекарственными средствами. Многофазный процесс метастазирования требует развития целого ряда генетических и эпигенетических изменений, касающихся молекул межклеточной адгезии, интегринов, обеспечивающих продвижение клетки, протеаз, которые обеспечивают деградацию внеклеточного матрикса, рецепторов факторов роста и миграции [8].

Достаточно большое количество клеток обладают этими изменениями и обнаруживаются в периферической крови у части больных (примерно у каждого третьего-четвертого пациента) даже на ранних стадиях развития процесса. Подобные данные описывали с середины 50 гг. XX века [2]. С внедрением иммуногистохимических и иммуноцитохимических методов в широкую практику стала возможной оценка наличия циркулирующих опухолевых клеток в крови и их количества в качестве факторов прогноза течения заболевания. Оказалось, что данный показатель значительно ухудшает прогноз и коррелирует с вероятностью развития прогрессирования болезни, причем в ряде исследований значение данного фактора было подтверждено в многофакторном анализе [14].

Однако лишь минимальная часть циркулирующих в крови и встречающихся в костном мозге опухолевых клеток дают начало новым метастазам. Большинство клеток погибает.

Изучение процесса метастазирования опухоли, характеристик клеток, которые способны дать начало новому опухолевому очагу, процесса их роста и развития привели к формированию нескольких теорий развития этого процесса. Созданные модели касаются как принципов возникновения метастатических клеток, так и таких важных на сегодняшний день понятий, как опухолевая стволовая клетка, дремлющая или дремлющие опухолевые клетки и преме-метастатическая ниша.

Стохастическая модель развития метастазов

В основу этой модели положено представление о случайном характере возникновения мутаций в опухолевых клетках [15]. Исходя из этого, вероятность возникновения метастатического фенотипа пропорциональна ко-

личеству клеток в опухоли. Чем больше размер опухоли, тем выше вероятность развития метастазов. Развитие метастазов представляется случайным процессом, приводящим к выходу диссеминированной опухолевой клетки или группы клеток из дремлющего состояния. Подтверждением этому служат данные о прогностической значимости размера первичной опухоли (символ Т в классификации TNM). Следуя этой модели, удаление первичного очага значительно снижает дальнейшее распространение опухолевого процесса и создает благоприятные условия для лекарственного лечения, о которых говорилось выше. Однако данная гипотеза не позволяет объяснить, почему связь между стадией опухолевого роста, размером опухоли и выживаемостью носит лишь линейный характер, тогда как количество опухолевых клеток наилучшим образом отражается объёмом опухоли. Другим важным фактом, который данная гипотеза не способна объяснить, является гомогенный рост метастазов, показанный в работах немецких исследователей [10]. Еще одно противоречие в этой гипотезе выявляется при сравнении данных о количестве больных с опухолевыми клетками в костном мозге и стадией заболевания. При увеличении стадии заболевания с T1 до T2 размер первичной опухоли при раке молочной железы увеличивается с 1,5 до более чем 5 см, что соответствует увеличению количества опухолевых клеток более чем в 37 раз! Однако опухолевые клетки в костном мозге больных выявляются в 20% случаев при pT1 и в 38% случаев при pT3, в количественном отношении их содержание не зависит от стадии заболевания [10]. Увеличение налицо, однако оно совсем незначительно по сравнению с увеличением количества клеток. Изучение миграции опухолевых клеток в первичной опухоли и метастазах выявило ещё один интересный факт. Оказывается, миграция опухолевых клеток в первичной опухоли значительно ниже, чем в метастазах. Получается, что большая опухоль более дифференцирована, т.е. в большинстве опухолевых клеток большого очага все-таки наблюдается феномен укорочения теломер ниже критического значения [10]. Сравнение опухолевых клеток, полученных из первичного очага и из костного мозга, показало, что они несут разные цитогенетические изменения, при этом наибольшее их количество обнаруживается в первичной опухоли. Это ставит под сомнение само происхождение метастазов из первичного очага. Возможность возникновения опухоли неизвестной первичной локализации, для которых первичная опухоль в 30% случаев остается не найденной даже после вскрытия, противоречит данной концепции.

Модель линейной прогрессии

Согласно данной модели, в клонах опухолевых клеток происходит постоянное накопление мутаций [7]. В определенный момент при достаточном изменении генетического материала клетка становится способной оторваться от первичной опухоли, преодолеть все этапы метастазирования и дать начало новым метастазам.

Такой клон должен быть более злокачественным, и, тем самым, характеризоваться большей скоростью опухолевого роста, большим количеством генетических изменений [15]. Принципиальную роль для процесса метастазирования играет васкуляризация опухоли. Как следует из вышеописанных этапов этого процесса, аваскулярная опухоль не может давать метастазов. Дремлющее состояние опухоли объясняется неспособностью некоторых клеток индуцировать ангиогенез в новом окружении [9]. Таким образом, элиминация наиболее крупных и васкуляризованных опухолевых очагов может в определенных случаях полностью устранить источник последующих метастазов. Оставшимся же опухолевым очагам, имеющим субклинические размеры, необходимо дополнительное время на развитие сходного метастатического потенциала [9]. В связи с этим возникающее в послеоперационном периоде состояние благоприятно для проведения лекарственного лечения.

Эта гипотеза также подвергается критике. Как и предыдущая, она не позволяет объяснить гомогенность роста опухолевых очагов, а также: почему размер первичной опухоли не влияет на прогноз заболевания при наличии клинически выявляемых метастазов. Кроме того, одним из постулатов гипотезы является большая агрессивность метастатической опухоли по сравнению с первичной. Это должно проявляться большей пролиферативной активностью и большим количеством генетических изменений, однако исследования не подтверждают эти предпосылки. Более того, цитогенетические исследования показывают, что циркулирующие опухолевые клетки при раке молочной железы ближе к преинвазивным формам рака [10]! Об этом же говорит экстраполяция скорости роста метастазов и расчет времени их образования. Для большинства органов и опухолей различия минимальны и не могут быть объяснены последовательными волнами метастазирования сначала из первичного очага, а затем из отдаленных метастазов. Феномен опухолей неизвестной первичной локализации также с трудом поддается объяснению.

Гипотеза параллельного развития

В основе этой гипотезы лежит постулат о том, что диссеминация опухолевых клеток по организму происходит уже на ранних стадиях развития опухоли [10]. После этого начинается рост очагов и взаимодействие с микроокружением. Наиболее агрессивный очаг формирует первичную опухоль. Эта гипотеза объясняет феномен опухолей неясной первичной локализации, гомогенности роста опухолевых очагов, их длительное существование до манифестации и феномен дремлющей опухолевой клетки. Понятными становятся генетические различия между отдельными очагами. Согласно данной гипотезе хирургическое лечение приводит к удалению наиболее агрессивной части опухоли, которая, возможно, стимулирует опухолевый рост остальных очагов. Это согласуется с данными об улучшении выживаемости больных после удаления первичной опухоли при целом ряде онкологиче-

ческих заболеваний. Сохранение небольшой опухолевой массы, зависимой от внешних воздействий, также создаст уникальную возможность для проведения лекарственного лечения. Существующие данные, которые приводились выше, свидетельствуют о возможности разнонаправленного влияния первичной опухоли на отдаленные метастазы. Показанная возможность получения перевиваемых культур опухолевых клеток, развитие опухолевых клеток из первичной опухоли в метастатические опухоли у животных свидетельствует о потенциальной возможности распространения клеток из крупного первичного очага. Кроме того, развитие местных рецидивов опухоли в рубцах, т.е. новообразованной ткани, свидетельствует о более позднем их возникновении.

Общим для всех этих гипотез является следующее [11, 12]:

- Лишь небольшая часть опухолевых клеток способна дать начало новому очагу.

- Для формирования опухоли и её роста ключевую роль играет опухолевое окружение, способное как стимулировать, так и прекратить полностью опухолевый рост.

Значимость окружения для опухолевого роста демонстрируют эксперименты по пересадке опухолей в ортотопические и эктопические места [8]. В первых случаях наблюдался бурный рост образований, который еще более усиливался при индукции процессов репарации данного органа. В эктопических же местах происходило полное или частичное подавление роста перевитой опухоли, а процесс метастазирования не начинался.

Концепции, объясняющие причину возникновения метастаза в конкретном органе, имеют давнюю историю. Еще в конце 19 века Педжетом была предложена гипотеза «зерна и почвы» для объяснения процесса метастазирования. В начале 20 века Уиллис ввел термин дремлющей раковой клетки для описания опухолей с латен-

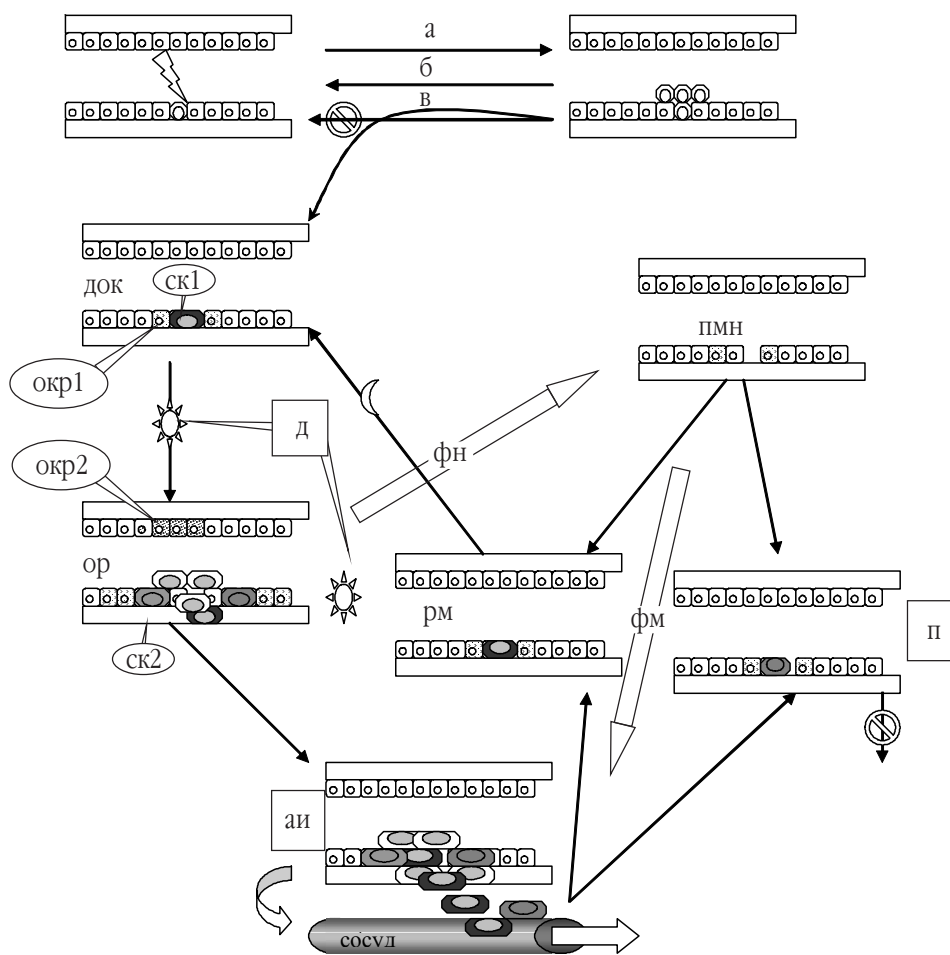


Рис. 3. Схема процесса образования опухоли и её метастазирования с учетом концепции стволовой опухолевой клетки и преметастатической ниши. а – активизация процесса репарации в норме, б – нормальное завершение процесса репарации, в – формирование стволовой опухолевой клетки (ск1) при нарушении процессов репарации на фоне предсуществующих изменений, док – дремлющая опухолевая клетка в окружении, поддерживающем её существование (окр1), д – факторы промоции опухолевого роста, ор – рост опухолевой массы, образование клонов стволовых клеток (ск2) в окружении, способствующем росту (окр2), ай – стимуляция инвазии, ангиогенеза и выхода клеток в сосудистое русло, п – подавление дальнейшего развития стволовой клетки в несоответствующей нише, фн – факторы, стимулирующие образование преметастатической ниши (пмн), фм – факторы, способствующие миграции и фиксации клеток в преметастатической нише, рм – дальнейшее развитие метастазов при соответствии стволовой опухолевой клетки нише.

тнтым периодом более 5-6 лет [16]. Внедрение новых методов выявления клеток, открытие стволовых клеток и описание их свойств, изучение взаимодействия опухолевого окружения и клеток опухоли привели к созданию концепции стволовой опухолевой клетки и её роли в процессе опухолевого роста и метастазирования.

Стволовая опухолевая клетка обладает характерными свойствами, выделяющими её среди прочих клеток опухоли. Во-первых, это способность к неограниченной пролиферации и поддержанию собственной популяции. Во вторых, она способна образовывать линии опухолевых клеток, включающие в себя как менее дифференцированные, способные к пролиферации клетки-предшественники, так и более дифференцированные и не способные к пролиферации. Между популяциями клеток предшественников и стволовых клеток существует динамическое равновесие. Согласно данной гипотезе именно стволовая клетка является источником метастазов. В начале 50 годов в эксперименте было показано, что даже 1 опухолевая клетка может оказаться летальной для организма [7]. С учетом изложенной концепции эта клетка должна быть стволовой. Место стволовой клетки в современной концепции образования опухоли и метастазирования представлено на рис.3.

Как показано на схеме, в судьбе стволовой клетки крайне важную роль играет её окружение. По крайней мере, на 3 этапах активное его влияние на опухоль абсолютно необходимо для дальнейшего развития опухолевого процесса [1,12]. На первом этапе инициации опухолевого роста происходит запуск пролиферации и её поддержание. Данный процесс имеет общие черты с процессом репарации ткани, однако ввиду генетических изменений в опухолевой клетке он не останавливается [12]. Следующий этап, для которого чрезвычайно важно взаимодействие окружения и опухоли, это процесс метастазирования. На всех этапах процесса стромальные элементы могут блокировать этот процесс. Более того, одни и те же изменения в опухолевой клетке могут стимулировать опухолевый рост или приводить клетку к гибели в зависимости от локализации опухолевого очага. Третьим важным этапом, на котором проявляется ведущая роль опухолевого окружения, является активация роста дремлющих опухолевых клеток, для которой необходимы внешние воз-

действия. Изучение специфичности метастазирования опухолей привело к созданию концепции преметастатической ниши, т.е. состояния микроокружения в органимишени, благоприятного для роста стволовой клетки строго определенного типа [11, 17]. Такая ситуация может сложиться при необходимости процесса репарации в определенной ткани, требующего рекрутирования стволовых клеток. В становлении такой ниши принимают участие все регулирующие системы организма, что показано в ряде исследований [11]. Возможно, стволовые опухолевые клетки могут вытеснять из таких ниш нормальные стволовые клетки. Так или иначе, персистенция единичной стволовой клетки или комплекса опухолевых клеток возможна только в такой нише, строго соответствующей её свойствам, а дальнейший рост и развитие метастаза требуют наличия дополнительных стимулирующих сигналов [17].

Расширение взглядов на возникновение опухоли придает ещё большую важность опухолевому окружению. Ведь процесс накопления изменений идет во всем организме и не останавливается с достижением каким-либо клоном клеток злокачественного фенотипа. Следовательно, т.н. «поле канцеризации» может вносить свой вклад как в усиление опухолевой гетерогенности, так и в развитие метастазов злокачественных опухолей [4].

Суммируя все вышесказанное, можно следующим образом описать ситуацию, возникающую после удаления первичной опухоли:

- В организме присутствуют отдельные опухолевые клетки и группы клеток, часть из которых может быть предшественниками метастазов и, следовательно, являются угрозой для жизни больного.
- Удаление первичного очага нарушает баланс в системе опухоль - микрометастаз, что создает возможности для успешной терапии.
- Уменьшение опухолевой массы в несколько раз приводит к повышению чувствительности клеток к различным лекарственным воздействиям. При этом уменьшается вероятность развития приобретенной лекарственной резистентности.
- Рост метастатических очагов требует целого ряда внешних факторов. Их блокирование способно полностью прекратить прогрессию опухоли на неопределенно долгий срок.

Литература

1. Аничков Н.М. Биологические и клиничко-морфологические аспекты учения о метастазировании злокачественных опухолей // Мед.Акад.Журнал. – 2003. – т.3, №1. – С.3-13.
2. Грех И.Ф. Важнейшие факторы возникновения и развития рецидивов и метастазов злокачественных опухолей // Метастазирование злокачественных опухолей / Под ред. Лазарева Н.В., Греха И.Ф. Л.: Медицина. – 1971. – С.7-90.
3. Казанский Д.Б. Внутритимусная селекция и иммунотерапия рака // Доклад на конференции «Отечественные противоопухолевые препараты» 17.03.2007.
4. Лихтенштейн А.В. Рак: эволюция парадигмы // Вопросы онкологии. – 2007. – т.53, №1. – С.3-4.
5. Рестифо Н.П., Вандерлих Дж.Р. Биологические характеристики клеточных иммунных реакций // Биологические методы лечения онкологических заболеваний: пер. с англ. / Под ред. Де Вита В.Т., Хеллмана С., Розенберга С.А. М.: Медицина. – 2002. – С.3-40.
6. Beg A.C. Growth and kinetics of human tumors // Oxford textbook of oncology. 2nd ed. / Edit. By R.Souhami, I.Tannock, P.Hohenberger, J-C. Horiot. Oxford University Press. – 2002. – P.75-87.

7. *Evens A.M., Bitran J.D.* Adjuvant chemotherapy // The Chemotherapy source book. 3d ed. / Edit. by M.Perry. Lippincott Williams & Wilkins. – 2001. – P.48-69.
8. *Hart I.R.* Metastasis // Oxford textbook of oncology. 2nd ed. / Edit. By R.Souhami, I.Tannock, P.Hohenberger, J-C. Horiot. Oxford University Press. – 2002. – P.102-113.
9. *Jones A. and Bicknell R.* Angiogenesis and invasion // Oxford textbook of oncology. 2nd ed./Edit. By R.Souhami, I.Tannock, P.Hohenberger, J-C. Horiot. Oxford University Press. – 2002. – P.88-101.
10. *Klein C.A., Holzel D.* Systemic cancer progression and tumor dormancy // Cell Cycle. – 2006. – Vol.5, №16. – P.1788-1798.
11. *Li F., Tiede B., Massacue J. et al.* Beyond tumorigenesis: cancer stem cells and metastasis // Cell Res. – 2007. – Vol.17. – P.3-14.
12. *Mimmeault M., Batra S.K.* Consise review: recent advantajes on the significance of stem cells in tissue regeneration and cancer therapies // Stem Cells. – 2006. – Vol.24. – P.2319-2345.
13. *Oldham R.K.* Cancer biotherapy: general principles //Principles of cancer biotherapy/ Editor Oldham R.K. Dordrecht/Boston/London: “Kluwer Academic Publishers”. – Vol.1997. – P.1-15.
14. *Pantel K., Cote R.J., Fodstadt O.* Detection and clinical importance of micrometastatic disease // J.Nat.Cancer Inst. – 1999. – Vol.91. – 1113-1124.
15. *Radinsky R., Aukerman S.L., Fidler I.J.* The pathogenesis of cancer metastasis: relevance to biotherapy //Principles of cancer biotherapy/ Editor Oldham R.K. Dordrecht/Boston/London: “Kluwer Academic Publishers”. – 1997. – P.16-38.
16. *Tan B.T., Park C.Y., Ailles L.E. et al.* The cancer stem cell hypothesis: work in progress // Lab.Invest. – 2006. – Vol.86. – P.1203-1207.
17. *Townson J.L., Chambers A.F.* Dormancy of solitary metastatic cell // Cell Cycle. – 2006. – Vol.5, №16. – P.1744-1750.

Поступила в редакцию 28.08.2007 г.