

ОЛИГОМЕТАСТАЗЫ И ЛОКАЛЬНОЕ ОБЛУЧЕНИЕ

Резюме. Концепция олигометастатического состояния была впервые предложена S. Hellman et al. в качестве промежуточного состояния (<5 метастазов) между ограниченным первичным и полиметастатическим опухолевым процессом, при котором локальная терапия, включая радиохимию, может привести к продолжительной выживаемости или выздоровлению. Наблюдалась положительная ремиссия в течение 2–5 лет у 28 пациентов с олигометастазами после радиохимиотерапии с использованием КиберНожа.

Ключевые слова: олигометастазы, радиохимиотерапия, КиберНож.

Концепция олигометастатической болезни и термин олигометастазы были впервые предложены Weichselbaum R.R., Hellman S. в 1995 г. [1] как промежуточное состояние (intermediate state) между ограниченным первичным и полиметастатическим опухолевым процессом. Количество метастазов должно быть небольшим (few metastases) и ограниченным по локализации (не более, чем в 2 органах, <2), при этом локальная терапия может привести к длительной ремиссии или выздоровлению. В 2006 г. Niibe Y. et al. [2] концепцию олигометастатической болезни уточнили как состояние с количеством очагов <5 и контролируемой первичной опухолью (т. е. в состоянии ремиссии).

Олигометастазы, олигометастатическая болезнь рассматриваются как промежуточное биологическое состояние с ограниченной способностью к метастазированию, ограниченным количеством и локализацией метастазов, переходным состоянием перед диссеминацией онкологического процесса [6].

Ранее рак различных локализаций в стадии метастатического распространения процесса рассматривался как IV, последняя, стадия заболевания с возможностью лишь паллиативного химиотерапевтического, лучевого либо симптоматического вариантов лечения. Несмотря на достижения системной терапии последних лет, прогноз таких больных оставался плохим. Концепция промежуточного биологического состояния с малым количеством метастазов, ограниченным распространением (не более чем в 2 органа) и пролеченным первичным очагом позволяет проводить этим пациентам активную и агрессивную локальную терапию в виде хирургического удаления метастазов опухоли или радиохимиотерапевтического воздействия, добываясь при этом хороших результатов локального лечения [9]. В течение последнего

десятилетия накоплены большое количество данных о высокой 5-летней выживаемости после агрессивного локального лечения метастазов, что является теоретическим и практическим подтверждением целесообразности радиохимиотерапевтических методов терапии.

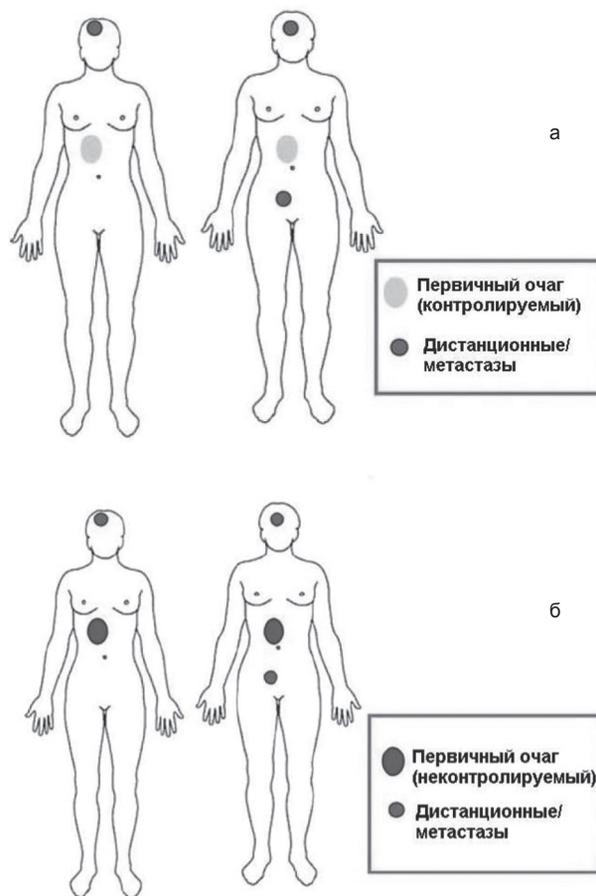


Рис. 1. Схема олигометастазирования:
а) пролеченный, не активный первичный очаг и метастазы;
б) не леченный, активный первичный очаг и метастазы

С развитием и усовершенствованием геномных исследовательских технологий обнаружилось доказательство, указывающее, что клоны с избирательными преимуществами внутри первичной опухоли дают рост дистанционным метастазам. Первичные опухоли состоят из гетерогенных клеточных популяций, и исследования последних лет свидетельствуют, что опухолевые клоны в разной степени обладают способностью к метастазированию. Разные клеточные линии имеют высокий и низкий потенциал к метастазированию.

Wuttig D. et al. [3] определили гены, характеризующиеся низким или высоким уровнем легочных метастазов. Анализ множества ДНК обеспечивает возможность различать олигометастазы от полиметастазов.

В своей новой работе [7, 8] авторы описали молекулярные механизмы, отвечающие за олигометастазирование, и выявили биологические особенности таких опухолей, которые определяют относительно благоприятный прогноз. В клетках олигометастазующих новообразований экспрессируются специфические микроРНК, способные блокировать работу некоторых генов. Среди них оказались гены, регулирующие адгезивные свойства клеток и их способность к перемещению.

Экспрессия определенных молекул микроРНК приводит к тому, что опухолевые клетки утрачивают свойства, характерные для метастатических. В результате формируются не крупные дистанционные вторичные очаги, а небольшие, менее агрессивные и локализованные.

Четырнадцать из описанных молекул микроРНК кодируются генами, находящимися в участке хромосомы 14q32, играющем важную роль в эмбриональном развитии [8]. Повышенный уровень экспрессии четырех микроРНК был ассоциирован с хорошим прогнозом: у пациентов был увеличен безрецидивный послеоперационный период.

Авторы наблюдали за состоянием 24 пациентов, перенесших операцию по удалению вторичных опухолей (метастазы в легкие). В 60 % случаев у больных с высоким уровнем экспрессии этих микроРНК в течение пяти лет метастазы не образовывались. У 70 % пациентов с низким уровнем выработки этих молекул рецидив обнаруживался в первый год после операции.

Выявленные молекулярные различия между олигометастазами и полиметастазами меняют наши представления о способах лечения распространенных, с наличием дистанционного метастазирования, форм рака. Если ранее преимущественным методом лечения IV стадии заболевания считалась системная химиотерапия, паллиативное лечение, то теперь олигометастатические очаги могут быть успешно излечены активным радикальным локальным воздействием: хирургическим удалением или радикальными дозами облучения с использованием радиохирургических методик. Различные авторы отмечают среди пациентов IV стадии с дистанционными метастазами группу в 10–15 %, у которых констатируются хорошие результаты, длительная ремиссия и выживаемость после активного локального лечения [4, 5].

Мы наблюдали позитивную ремиссию в течение 2–5 лет у 28 больных с дистанционными метастазами в головной мозг, легкие, печень, почку, надпочечник при первичном раке молочной железы, легких, колоректальном, почечном раке после успешного радикального радиохирургического лечения метастатических очагов с использованием КиберНожа. Обязательным условием последующей успешной радиохирургии было соблюдение следующих клинических факторов: общее состояние пациента по международной системе PS (Performance Status) составляло 0–1, ограниченное вовлечение в опухолевый процесс лимфатических узлов N 0/1, предварительно радикально (хирургически или радиотерапевтически), пролеченный первичный очаг, ограниченный объем метастатической зоны, отсутствие эффекта от системной терапии (если она применялась), количество дистанционных метастазов не более 3. В этих условиях применение радиохирургического способа по радикальной методике, несмотря на IV клиническую стадию заболевания, обеспечивало выраженное уменьшение очагов, вплоть до исчезновения, и длительную ремиссию.

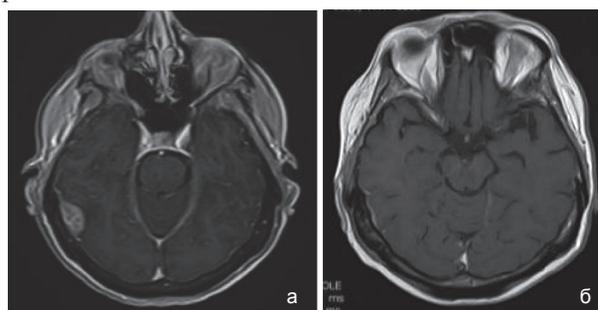


Рис. 2. Метастаз рака молочной железы в правую гемисферу головного мозга:

а) до радиохирургии; б) после радиохирургии (24 Гр, метастаз не определяется)

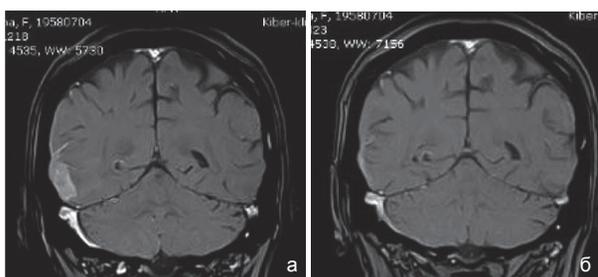


Рис. 3. Метастаз рака молочной железы в правую гемисферу головного мозга:

а) до радиохирургии; б) после радиохирургии (24 Гр, метастаз не определяется)

Так, у больной А. диагностирован Ca gl.mammae sin. T2bN1M0, через 2 года после комплексного лечения первичного очага выявлен метастаз в правую гемисферу головного мозга (рис. 2). Пациентка получила радиохирургическое лечение на КиберНоже, 8 Гр × 3 фракции, суммарно 24 Гр. Через 3 мес. на МР томограммах метастатический очаг практически не определяется (рис. 3), ремиссия продолжается 3 года. Пациенту Б. выполнена нефрэктомия

по поводу светлоклеточного рака левой почки. Через 4 года выявлено метастатическое поражение правой почки (рис. 4а). Проведено радиохирургическое лечение метастатического очага правой почки на КиберНоже, 15 Гр × 3 фракции, суммарно 45 Гр. На протяжении 1,5 лет очаг в правой почке постоянно уменьшался. Через 2,5 года при контрольном исследовании очаг не определяется (рис. 4б). Больной в состоянии ремиссии наблюдается 5 лет.

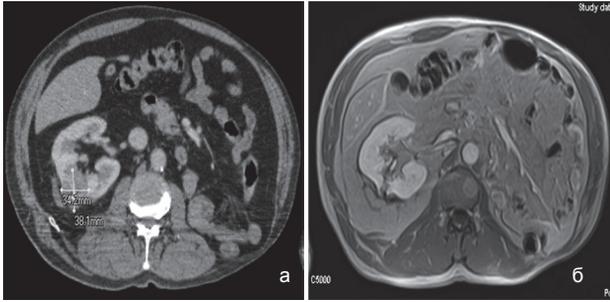


Рис. 4. Метастаз в правую почку: а) до радиохирургии; б) МРТ после радиохирургии (опухолевая ткань не определяется)

Биологический эквивалент доз, подведенных в режиме короткого курса радиохирургии (3 дня), составляет 115–120 Гр, что почти в 2 раза превышает дозовую нагрузку на опухоль по сравнению с обычным курсом лучевой терапии. В то же время лучевая нагрузка на нормальные ткани уменьшается за счет большого количества направлений пучков излучения и крутого дозного градиента. Такую же длительную ремиссию, 4 года, мы получили у пациентов после радиохирургии с использованием КиберНожа (16–18 Гр × 3 фракции, суммарно 48–54 Гр) на метастаз колоректального рака в левое легкое (рис. 5) и правое легкое (рис. 6).

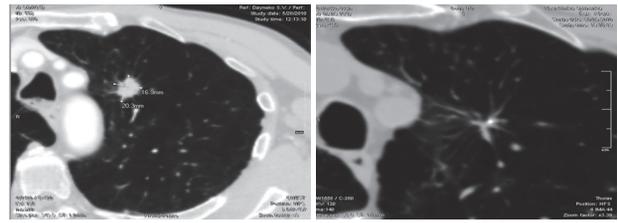


Рис. 5. Метастаз колоректального рака в левое легкое: а) до радиохирургии; б) после радиохирургии (метастаз не определяется, в центре фиброзных изменений радиохирургический маркер)

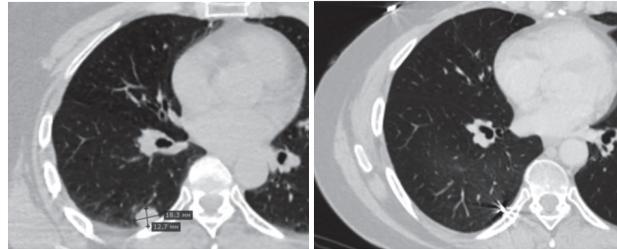


Рис. 6. Метастаз колоректального рака в правое легкое: а) до радиохирургии; б) после радиохирургии (метастаз не определяется, на месте бывшего очага — радиохирургический маркер)

Таким образом, наши наблюдения подтверждают возможность наличия группы больных с олигометастазами или олигометастатическим течением онкозаболевания, вызванным геномными изменениями в опухолевых клетках. В этих случаях (хорошее общее состояние, ранее пролеченный и спокойный первичный очаг, ограниченное число метастазов) показано, оправдано и приводит к высокой эффективности локальное, радикальное радиохирургическое лечение, т. е. использование больших доз облучения с прецизионным подведением их к патологической мишени.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hellman S. Oligometastases / S. Hellman, R.R. Weichselbaum // *J. Clin. Oncol.* — 1995. — Vol. 13. — P. 8–10.
2. Niibe Y. Oligometastases and Oligo-recurrence: The New Era of Cancer Therapy / Y. Niibe, H. Kazushige // *Jpn. J. Clin. Oncol.* — 2010. — Vol. 40. — P. 107–111.
3. Gene signatures of pulmonary metastases of renal cell carcinoma reflect the disease-free interval and the number of metastases per patient / D. Wuttig et al. // *Int. J. Cancer.* — 2009. — Vol. 125. — P. 474–482.
4. Corbin K. Extracranial Oligometastases: A Subset of metastases. Curable with stereotactic radiotherapy / K. Corbin, S. Hellman, R. R. Weichselbaum // *J. Clin. Oncol.* — 2012. — Vol. 45. — P. 9651.
5. Oligometastases and Oligo-recurrence: more than a mirage / F. Huang et al. // *Radiat. Oncol.* — 2014. — Vol. 9. — P. 230.
6. Folkert M. R. Review of treatment Options for Oligometastatic non-small cell lung cancer / M. R. Folkert, R. Timmerman // *Clin. Advances in Hematol. & Oncol.* — 2015. — P. 186–193.
7. Micro RNAs and Oligometastases. / N. Khodarev et al. // *Aging.* — 2015. — Vol. 7, N 3. — P. 146–147.
8. 14 q 32-encoded microRNAs mediate an Oligometastatic phenotype / Uppal A. et al. // *Oncotarget.* — 2015. — Vol. 6, N 6. — P. 3540–3552.
9. Kaneda H. Oligometastases: Defined by prognosis and evaluated by cure. / H. Kaneda, J. Saito // *Cancer Treatment Communications.* — 2015. — Vol. 3. — P. 1–6.

Статья поступила в редакцию 26.04.2016.

Н. Ю. СПІЖЕНКО, Т. І ЧЕБОТАРЬОВА, А. А. ШКІРЯК, О. Г. ЯРМАК

Медичний центр «Кибер Клініка Спіженко», Київ

ОЛИГОМЕТАСТАЗИ ТА ЛОКАЛЬНЕ ОПРОМІНЕННЯ

Резюме. Концепція олігометастатичного стану була вперше запропонована S. Hellman et al. як проміжний стан (<5 метастазів) між обмеженим первинним і поліметастатичним пухлинним процесом, коли локальна терапія, включаючи радіохірургію, може привести до тривалої виживаності або одужання. Ми спостерігали позитивну ремісію протягом 2–5 років у 28 пацієнтів з олігометастазами після радіохірургії з використанням КіберНожа.

Ключові слова: олігометастази, радіохірургія, КіберНіж.

N. SPIZHENKO, T. CHEBOTAREVA, A. SHKIRYAK, O. YARMAK

Medical Center «Cyber Clinic of Spizhenko», Kyiv

OLIGOMETASTASES AND LOCAL IRRADIATION

Summary. The concept of an oligometastatic state was first proposed by S. Hellman et al. as an intermediate state (<5 metastases) between limited primary and polymetastatic cancers in which local therapy including radiosurgery could achieve longterm survival or cure. We observed positive remission within 2–5 years at 28 patients with oligometastases after radiosurgery on the CyberKnife.

Keywords: oligometastases, radiosurgery, CyberKnife.

Контактная информация:

Чеботарева Татьяна Ильинична

канд. мед. наук, доцент, врач лучевой терапевт высшей категории

МЦ «Кибер Клиника Спіженко»

ул. Советская, 21, с. Капитановка, Киево-Святошинский р-н, Киевская обл., 08112, Украина

тел.: +38 (099) 501-83-45

e-mail: ccs@cyberclinika.com (для Чеботаревой Т. И.)