

Насколько современные методы стадирования
отражают истинную распространенность
опухолевого процесса (индекс М, гематогенное
метастазирование)

ПРОФЕССОР В.А. ХАЙЛЕНКО
Д.М.Н. Е.В. АРТАМОНОВА

Основные правила классификаций новообразований любой локализации по системе TNM

- Во всех случаях требуется гистологическое подтверждения диагноза;
- Для каждой из локализаций есть две классификации:
 - клиническая классификация (сTNM): классификация до лечения, которую используют для выбора и оценки эффективности лечения;
 - патологоанатомическая классификация (pTNM): классификация после хирургического вмешательства для выбора дополнительной терапии, получения дополнительной информации о распространенности опухоли, прогнозе лечения, а также статистического учета результатов лечения.

Категория М

- Категория М1 может быть уточнена в соответствии со следующими локализациями:
 - Легкие
 - Кости
 - Печень
 - Головной мозг
 - Лимфатические узлы
 - **Костный мозг**
 - Плевра
 - Брюшина
 - Надпочечники
 - Кожа
 - Другие органы

Категория pM

- Категория pM0 и pMx в новой классификации не используется
- pM1 – отдаленный метастаз подтвержден при гистологическом исследовании
- Категория pM1 может быть детализирована по локализации также, как и в клинической классификации категория M1

Категория pM

- **Изолированные клетки опухоли (ИКО) , гистологически выявленные в костном мозге, классифицируются как pM0(i+). При выявлении ИКО неморфологическими методами как M0(mol+).**

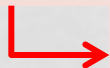
- Ежегодно от злокачественных опухолей умирает в мире около 8 млн. больных
- в РФ – около 300 тыс. больных
 - в 2012 году - 288 000 больных, что составляет 14,9% всех умерших.
- Метастазы – основная причина смерти больных с солидными злокачественными опухолями.

Метастазирование является краеугольным камнем проблемы злокачественных опухолей. Неконтролируемое метастазирование – основная причина неудач в лечении больных злокачественными новообразованиями.

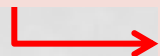
МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ КАСКАД

(Demicheli R. et al. 1996, Geho D.H. et al. 2005, Pantel K. et al. 2009)

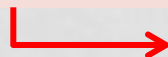
Инвазия
опухолевых
клеток



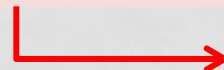
Миграция и
интравазация в
сосудистое
русло



Циркуляция в
кровотоке в
составе клеточных
кластеров



Экстравазация в
местах вторичного
метастазирования



Стабилизация в
специфическом
микроокружении



Реализация в
макроскопические
метастазы

Установлено, что формирование сосудов в опухоли может начаться при 100-200 клетках, и с этого момента злокачественные клетки уже могут попадать в кровяное русло. Судьба этих клеток различна.

Опухолевые клетки в кровотоке

- **15% выживших клеток – гетерогенная популяция**
 - «Феномен коллективной миграции» – вместе с тромбоцитами формируют циркулирующие опухолевые микроэмболы с высоким пролиферативным потенциалом, не способны к экстравазации.
 - Часть ЦОК колонизирует отдаленные органы с последующим развитием гематогенных mts. Другая часть ЦОК, обогащенная цитокинами и ФР, возвращаются в первичную опухоль и стимулирует ее рост.
 - Фаза «метастатического покоя» (G0-1 клеточного цикла) – длительная циркуляция в кровотоке при сохранении способности в определенных условиях запускать механизмы, приводящие к истинному метастазированию.

(Rosenberg R. et al., 2002)

Циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК)

- Впервые обнаружены в 1869 г. Ashworth в периферической крови больного раком после его смерти
- Эпителиальные клетки, выявляемые в крови и костном мозге, расцениваются как опухолевые
- Основная проблема – идентификация клеток с метастатическим потенциалом

Исследования по выявлению ЦОК при различных опухолях ведутся чуть более 20 лет

- ЦОК могут являться ключом к пониманию биологии *mts* и биологическим маркером, позволяющим неинвазивно изучать эволюцию опухоли во время ее прогрессии.
- ЦОК выявлены при **солидных опухолях**:
 - Рак молочной железы (*Swaby R.F., Cristofanilli M., 2011*)
 - Рак простаты (*Danila D.C. et al., 2011*)
 - Колоректальный рак (*Negin B., Cohen S., 2010*)
 - Немелкоклеточный рак легкого (*Tanaka F. et al., 2009*)
 - Меланома (*Arenberger P. et al. 2008, Rutkowski P. et al. 2008 и др.*)
 -?

Наиболее важные достижения в области биологии циркулирующих опухолевых клеток

- Первое открытие сделано группой Kim M.-Y. из США (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, N-Y*), группа J. Massague. Авторы установили факт повторного обсеменения (reseeding) первичной опухоли диссеминированными и циркулирующими раковыми клетками.
- Вторая ключевая находка заключается в открытии роли VCAM-1 в развитии костных метастазов из покоящихся (dormant) диссеминированных опухолевых клеток .

- **Вопреки существующему представлению о центробежном процессе метастазирования от первичной опухоли к удаленным органам циркулирующие опухолевые клетки могут также возвращаться и колонизировать исходные первичные опухоли**

SUCCESS: прогностическое значение ЦОК при раннем РМЖ, n=1479 (обновленный анализ ASCO 2010)

Фактор плохого прогноза	БРВ	ОВ
>1 ЦОК до начала АХТ	p=0.0001	p=0.023
>1 ЦОК после окончания АХТ	p=0.054	0.154
Персистирующие ЦОК по сравнению с дважды-негативным статусом	p=0.0031	p=0.0187

ЦОК ≥ 5 независимо от времени обнаружения

При многофакторном анализе обнаружение >1 ЦОК до начала АХТ является независимым фактором плохого прогноза в отношении БРВ и ОВ

Определение циркулирующих опухолевых клеток

- При раннем РМЖ
 - Оценка риска рецидива заболевания (независимый прогностический фактор)
 - Мониторинг эффективности нео- и адъювантной терапии
 - Предсказание дискордантности молекулярных характеристик первичной опухоли и возможных метастазов (ЦОК)
- При мРМЖ
 - Мониторинг эффективности терапии в режиме реального времени (замена инвазивных повторных биопсий)
 - Идентификация терапевтических мишеней и механизмов резистентности к таргетной терапии

Наличие циркулирующих и локализация диссеминированных опухолевых клеток у больных различными злокачественными опухолями

Опухоль	Локализация циркулирующих или диссеминированных опухолевых клеток
Рак молочной железы	КМ, кровь, ЛУ
Рак желудка	КМ
Рак толстой кишки	КМ, печень
Рак головы и шеи	КМ,ЛУ
Нейробластома	КМ
Лейкозы и лимфомы	КМ, кровь
Рак предстательной железы	КМ, кровь
Рак поджелудочной железы	КМ, кровь, брюшная полость
Меланома	КМ, кровь, ЛУ
Немелкоклеточный рак легкого	КМ, ЛУ
Саркомы мягких тканей	Множество локализаций

КМ - костный мозг, ЛУ - лимфатические узлы

Микрометастазы в костном мозге при «раннем» РМЖ: мета-анализ

- Микрометастазы в КМ к моменту операции выявлены у 31% больных
- Выявление микрометастазов достоверно коррелировало с
 - Увеличением размера опухоли ($P < .001$)
 - Высокой степенью злокачественности ($P < .001$)
 - Числом пораженных л/у ($P < .001$)
 - Отрицательным статусом по РЭ и РП ($P = .003$)

**Микрометастазы в костный мозг при
раннем РМЖ:
многофакторный анализ
медиана наблюдения 62 мес.**

**Микрометастазы являются независимым
фактором риска, связанным с уменьшением ОВ:
на 5 лет наблюдения HR: 1.81; P < 0.001**

Микрометастазы в костном мозге при «раннем» РМЖ

- РМЖ I – III стадии, n=676
- Микрометастазы в КМ выявлены у 15,5% больных
- Выявление микрометастазов оказалось фактором плохого прогноза в отношении:
 - БРВ ($P < .001$)
 - Раково-специфической выживаемости ($P < .001$)
 - ОВ ($P < .001$)

Выводы авторов:

- Микрометастазы в КМ при раннем РМЖ являются фактором независимого прогноза
- Их оценка может иметь особое значение для больных с низким риском прогрессирования (T1N0), которым не планируется системная адъювантная терапия

Минимальный остаточный рак

- Стандартного лечения пока не существует
- Наряду с системной ПХТ или взамен ее необходимо разрабатывать методы селективного воздействия с учетом рецепторного статуса и иммунологических особенностей опухолевых клеток
- Например блокада активности ИЛ-6 и препятствие взаимодействию VСAM-1 с рецептором $\alpha 4\beta 1$. Тем более, что в настоящее время уже имеются терапевтические антитела к ИЛ-6 и рецептору ИЛ-6.

Заключение

- **Определение ЦОК в крови и ДОК в костном мозге является целесообразным у большинства больных с солидными опухолями, как с практической, так и с научной точки зрения при совершенных методиках их определения.**
 - **Позволяет более точно определить распространение опухолевого процесса по гематогенному пути метастазирования**
 - **Позволяет прогнозировать исход заболевания**
 - **Позволяет оценить эффективность системной специальной терапии**
 - **Расширяет наши знания в области биологии опухоли и процессов метастазирования**