

## Комбинаторные стратегии в терапии рака: потенцирующая криоабляция

Дж.Г. БАУСТ<sup>1</sup>, А.А. ГЕЙДЖ<sup>2</sup>, А. РОБИЛОТТО<sup>1,3</sup>, Дж.М. БАУСТ<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Институт биомедицинских технологий, г. Бингхемтон, США

<sup>2</sup>Государственный Университет Нью-Йорка, г. Буффало, США

<sup>3</sup>Отделение онкологических служб, ООО "Служба сохранения клеток", г. Овего, США

### Combinatorial Strategies in Cancer Therapy: Potentiating Cryoablation

J.G. BAUST<sup>1</sup>, A.A. GAGE<sup>2</sup>, A. ROBILOTTO<sup>1,3</sup>, J.M. BAUST<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Institute of Biomedical Technology, State University of New York, Binghamton, NY

<sup>2</sup>Department of Surgery, State University of New York, Buffalo, NY

<sup>3</sup>Division of Oncologic Services, Cell Preservation Services, Inc., Owego, NY

Криохирургические процедуры, проводимые в клинике, основаны на общепризнанных научных принципах и используют устройства с набором зондов, усовершенствованные технологии визуализации, которые способствуют разрушению аденокарциномы простаты. За последние 40 лет криоаблятивные технологии для лечения заболеваний простаты успешно развиваются вместе с применением различных устройств и приборов: криоиглы, уретральный нагреватель, внутриоперационный ультразвук, кроме того, расширяются знания о механизмах воздействия низких температур на раковые клетки.

Современные криоаблятивные подходы в терапии рака простаты основаны на периферическом размещении криоиглы с дополнительными центральными зондами, а также визуализацией процесса замораживания при помощи внутриоперационного ультразвукового и температурного мониторинга. Такая стратегия зонального замораживания обеспечивает почти гомогенную температуру ( $-40^{\circ}\text{C}$ ) в сердцевине опухоли с фокусом на тонком (2–4 мм) крае зоны замораживания.

Важное открытие 1998 г. указало на предполагаемую роль управляемой генами клеточной смерти (апоптоза) в состоянии замерзающего кольца ткани. На данный момент установлены 3 типа клеточной смерти после повреждений, вызванных замораживанием: разрыв клеток в сердцевине опухоли из-за образования льда, некроз (первичный и вторичный) по всей опухоли и апоптоз (в основном по краям опухоли). Положение о передовой криохирургической практике Американской Урологической Ассоциации 2008 г. по лечению локализованного рака простаты указывает следующее: "клетки рака простаты, подверженные многочисленным молекулярно-направленным стрессорным факторам (цитотоксические агенты), более подвержены действию низких температур, которые в правильно подобранных комбинациях могут быть абсолютно летальными даже при  $-1^{\circ}\text{C}$ .

Данный доклад будет сконцентрирован на недавних исследовательских разработках, касающихся использования комбинаторных криоаблятивных терапевтических подходов, эффективных даже при повышенных до  $-1^{\circ}\text{C}$  температурах абляции, и на том, как данные подходы влияют на андроген-чувствительный и нечувствительный рак простаты.

Clinically-based cryosurgical procedures, grounded on well-recognized scientific principles along with the use of multiprobe devices and advanced imaging techniques, support physician-managed destruction of prostate adenocarcinoma. Prostate cryoablative techniques have beneficially evolved over the past forty years with the development of successive generations of devices including cryoneedles, the advent of a urethral warmer, intraoperative ultrasound and an expanded knowledge of the mechanisms by which cancer cells are challenged by low temperatures.

The most modern cryoablative approaches to prostate cancer therapy rely on the cryoneedle placement circumferentially with additional central probes with the freezing process imaged by intraoperative ultrasound and temperature monitoring. This strategy of *zonal freezing* assures a near homogeneous tumor core temperature ( $-40^{\circ}\text{C}$ ) leaving the procedural focus on the thin (2–4 mm) freeze zone rim.

A key discovery in 1998 identified the putative role of gene regulated cell death (apoptosis) in the management of the freeze rim. Accordingly, we now recognize three modes of cell death following a freezing insult: ice-dependent cell rupture in the tumor core, necrosis (primary and secondary) throughout the tumor and apoptosis primarily in the tumor margin. The AUA 2008 Best Practice Policy Statement on Cryosurgery for the Treatment of Localized prostate Cancer recognizes that "prostate cancer cells experiencing multiple molecular-targeted stressors (cytotoxic agents) succumb more readily to low temperature exposure and that with the adoption of appropriately paired combinations, even freezing at  $-1^{\circ}\text{C}$  can be totally lethal.

This presentation will focus on recent research developments that support the use of combinatorial cryoablative therapeutic strategies that may raise the ablative temperature to near  $-1^{\circ}\text{C}$  and these strategies affects on androgen-sensitive and -insensitive prostate cancers.