

БУДУЩЕЕ ОНКОЛОГИИ ЗАКЛАДЫВАЕТСЯ СЕГОДНЯ

(Обзор материалов выездной школы онкологов)

Выездная школа онкологов, организованная АНО «Отечественная школа онкологов» (г. Санкт-Петербург) совместно с Обществом онкологов Республики Башкортостан состоялась в марте 2018 года в туристическом комплексе Южно-Уральского заповедника (с. Новоабзаково).

Школа была аккредитована в качестве учебного мероприятия Координационным советом по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Минздрава РФ. Участникам мероприятия проведено начисление зачетных единиц, подтвержденных Ассоциацией онкологов России. В качестве докладчиков были приглашены ведущие ученые Российской Федерации и Японии. Слушателями Школы были обучающиеся в медицинских университетах и практикующие врачи Южного Урала.

Открыл работу Школы чл.-корр. РАН Е.Н. Имянитов (Санкт-Петербург). Его доклад «Новое в фундаментальной онкологии» был хорошим стартом и мотивацией для обсуждения проблем современной онкологии. Докладчик осветил современный мировой тренд ранней диагностики злокачественных новообразований. В отличие от уже существующих методов скрининга (рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой кишки) современные системы скрининга позволяют определить опухоль по белковым маркерам, циркулирующим опухолевым клеткам и молекулам ДНК (ctDNA).

Е.Н. Имянитовым было отмечено, что предшественники метастазов отделяются от первичной опухоли до её макроскопического формирования, то есть те модели скрининга, которые существуют сейчас, изжили себя и не могут отвечать современным требованиям онкологии, тем более когда речь идет о ранней диагностике. В докладе был сделан акцент и на новый метод «next generation sequencing» (NGS), который заключается в многократном «прочтении» случайных фрагментов ДНК, а затем сборке посредством биоинформационного анализа, что обуславливает возможность «прочтения» индивидуального генома.

Часть доклада была посвящена предоперационной терапии (neoadjuvant chemotherapy, NACT) рака яичника, обусловленной высокой чувствительностью BRCA1-ассоциированных карцином к предоперационной терапии. Рецидив заболевания неизбе-

жен даже в случае полной элиминации видимых опухолевых очагов. Большой обзор исследований по этой тематике показал быстрое замещение опухолевой массы клетками, резистентными к специфической терапии. Гибель опухолевых клеток под воздействием специфической терапии может активно стимулировать пролиферацию резистентных клонов. Предоперационная терапия приводит к моментальному замещению опухолевой массы BRCA1-профицитными клетками, что вызывает высокую вероятность рецидивов, несмотря на идентичную послеоперационную терапию, что диктует необходимость модификации схем лечения.

В докладе чл.-корр. Академии наук РБ, профессора Ш.Х. Ганцева (Уфа) «Перспективные законодательные инициативы в области онкологии» были затронуты важные аспекты организации онкологической помощи.

Было подчеркнуто, что глава государства обратил внимание на данную проблему в своем Послании Федеральному Собранию (2 марта 2018 г.), в котором предлагалось реализовать специальную общенациональную программу по борьбе со злокачественными новообразованиями, активно привлечь к этой задаче науку, отечественную фарминдустрию, провести модернизацию онкоцентров, выстроить современную комплексную систему от правильной диагностики до своевременного эффективного лечения, которая позволит защитить человека.

Профессором Ш.Х. Ганцевым был представлен проект Национальной стратегии по борьбе со злокачественными новообразованиями на долгосрочный период до 2030 года и региональная противораковая программа, главной целью которой является повышение доступности и качества медицинской помощи.

Основной тренд доклада – это сбалансированное развитие онкологической службы на всей территории Российской Федерации, создание нормативного акта, консолидирующего все звенья онкологической помощи и выстраивающего четкую вертикаль и горизонталь управления [1].

Доклад проф. Казуо Умеэавы (Япония, Токио) «Открытие механизма действия и терапевтического эффекта NF-κB ингибитора DHMEQ» был посвящен фундаментальному исследованию по применению новых молекул для лечения рака. Обнаружено, что DHMEQ очень специфично связывается с NF-κB и это

позволяет затормозить развитие опухоли. Профессор Умезава показал, что молекула DHMEQ помимо действия на раковые клетки также ингибирует развитие «стволовых» раковых клеток. Это и есть так называемый персонализированный подход, когда для каждого типа злокачественной опухоли будет свой препарат. DHMEQ может быть эффективен в терапии резистентных к химиотерапии новообразований и тех видов рака, при которых ответственным за выживание раковых клеток является белок NF- κ B [2].

Профессор В.М. Моисеенко (Санкт-Петербург) доложил о путях повышения эффективности лекарственного лечения злокачественных опухолей. Его доклад вызвал большой интерес и много вопросов. Основные постулаты химиотерапии, прозвучавшие в его докладе, процитированы из монографии академика Ларионова Л.Ф., основателя химиотерапии в СССР [3]:

1. Подведение максимальной дозы в минимальный промежуток времени и с минимальными интервалами (21 день).
2. Доза-эффект (снижение дозы на 20% снижает ожидаемую эффективность на 50%).
3. Снижение дозы или перерывы в терапии являются причиной резистентности.

Прошло 60 лет, но актуальность основных догм химиотерапии продолжает жить и помогает бороться с онкологическими заболеваниями.

Чего достигла химиотерапия за период своего существования?

1. Излечение при некоторых видах опухолей (лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, герминогенные опухоли).
2. Увеличение частоты лечебных эффектов, их продолжительности и общей выживаемости для большинства больных.
3. Улучшение качества жизни.

В.М. Моисеенко отметил, что систематический анализ 68 противоопухолевых препаратов, разрешенных ЕМА в 2009-2013 гг., показал, что применение только 35 (51%) из них сопровождается значимым увеличением общей выживаемости или улучшением качества жизни. Применение 33 (49%) препаратов не привело ни к увеличению выживаемости, ни к улучшению качества жизни.

Почему мы не можем вылечить рак или перевести его в хроническую фазу? Почему более 50% новых препаратов неэффективны при лечении больных злокачественными новообразованиями?

Почему появляются отдаленные метастазы через несколько лет после «излечения»?

Вопросов, к сожалению, больше, чем ответов.

Докладчик акцентировал внимание на эволюционной теории Р. Nowell, опубликованной в 1976 году (Science), в которой автор показал различие клонов опухоли и ее гетерогенность, что также продемонстрировано в 2012 г. С. Swanton (Cancer Research) [4]. Исходя из данных литературы и собственного понимания патологического процесса проф. Моисеенко В.М. полагает, что рак – это гетерогенное заболевание, характеризующееся значимой интра-, интратуморальной и интерцеллюлярной гетерогенностью, постоянно изменяющейся (эволюционирующей) во времени.

Что происходит в опухоли на фоне системной терапии? Неуничтоженные резидуальные опухолевые клетки активно приобретают новый фенотип. Эти выжившие клетки, подвергаясь воздействию цитотоксического лечения, в силу фенотипической пластичности демонстрируют различный ответ на лечение.

Данные, представленные проф. Моисеенко В.М., показывают, что использование максимально толерантной дозы приводит к селективному давлению на гетерогенную клеточную популяцию и сопровождается элиминацией чувствительных клонов с сохранением резистентных, которые начинают интенсивно расти между циклами лечения (Kareva I., Molecular Science, 2017). Это приводит к гибели чувствительных опухолевых клеток и может усиливать рост резистентных клонов с прогрессированием благодаря селекции существующих опухолевых субклонов (Tannock I., and Hickman J., NEJM, 2017) [5].

Таким образом, химиотерапия может не только оказывать противоопухолевый эффект, что подчеркнул проф. Моисеенко В.М., но и способствует эволюции рака и фактически ускоряет его прогрессирование. Стандартная терапия (ХТ, ГТ, ИТ, таргетная терапия) помимо терапевтического эффекта (если не элиминирует полностью опухолевую массу) сопровождается выраженными молекулярно-генетическими изменениями в опухоли, неизбежно приводящими к потере чувствительности к лечению и неконтролируемому её росту.

Доклад д.м.н. Федянина М.Ю. (Москва) на тему «Клинические аспекты молекулярно-генетического тестирования злокачественных опухолей» был посвящен персонализированному подходу в лечении онкологических пациентов на примере рака ободочной кишки. В своем докладе Федянин М.Ю. представил данные о предикторах токсичности химиотерапии, что является определяющим для пла-

нирования программ терапии и прогноза ответа на лечение.

Были представлены молекулярные подтипы рака ободочной кишки, обсуждены возможности имунотаргетной терапии (анти PD-L-1 агенты) при данной локализации опухолей. Внимания заслуживают типы рака ободочной кишки, отличающиеся течением, и тактикой лечения.

Иммунный тип рака, которым чаще болеют женщины пожилого возраста. Чаще поражается правая половина толстой кишки. Генетические изменения, характерные для данного типа, – это микросателлитная нестабильность, мутация в гене BRAF. Также характерны активация генов иммунного ответа и большое число мутаций.

Канонический тип, при котором чаще поражается левая половина толстой кишки. Ему свойственны генетические изменения, характерные для эпителиального типа опухоли, с микросателлитной стабильностью. Наблюдаются мутация в гене TP53, активация сигнального пути WNT/MYC и высокая хромосомная нестабильность.

Метаболический тип, при котором одинаково часто поражается и левая и правая половины толстой кишки. Наблюдаются эпителиальный тип и гетерогенность по микросателлитной и хромосомной нестабильности. Отмечаются мутация в гене KRAS и гиперэкспрессия IGFBP2.

Мезенхимальный тип чаще встречается в молодом возрасте. Для него характерны распространенные стадии рака (III-IV), хромосомная и микросателлитная нестабильность, а также активация TGF β /VEGF и гиперэкспрессия NOTCH3.

Неклассифицируемые опухоли характеризуются преимущественно молодым возрастом больных, распространенными стадиями опухоли кишечника (III-IV), иммунной и стромальной инфильтрацией и различной эпителиально-мезенхимальной активации.

Эти данные в корне меняют подходы к лечению пациентов с данной патологией и за такими подходами будущее современной онкологии.

Персонализированный подход при проведении лучевой терапии в современной научной среде находит широкую поддержку. Об этом доложила к.м.н. Деньгина Н.В. (Ульяновск).

Что же такое персонификация в радиологии? Это:

определение исходной чувствительности/резистентности к излучению;

оценка эффективности продолжающегося курса облучения по каким-либо объективным маркерам;

поиск предикторов возможных лучевых осложнений.

Большой интерес у слушателей вызвал доклад доцента М.В. Франц (Уфа) на тему «Искусственный интеллект как основа онкологии будущего». Сообщение затронуло наиболее перспективные направления применения технологии, такие как:

создание программ для мобильных устройств, способных отслеживать информацию, связанную с состоянием здоровья, и выдавать рекомендации по его сохранению;

выявление групп риска для выполнения превентивных вмешательств;

повышение качества и автоматизация диагностики;

автоматизация анализа и описания медицинских изображений;

снижение времени выполнения административной работы медицинским работникам.

Что же мешает внедрению искусственного интеллекта в медицину?

Препятствиями для внедрения систем искусственного интеллекта в практику здравоохранения являются:

невысокая степень доверия к искусственному интеллекту;

использование искусственного интеллекта требует доступа к личным данным большого числа людей, а в обществе есть определенное недоверие в связи с тем, как эти данные будут использоваться и храниться;

технологии искусственного интеллекта требуют хранения данных в электронном виде во всей системе здравоохранения, глобальной совместимости и связности данных;

распределение ответственности за принимаемые решения между врачом и системой искусственного интеллекта.

Подводя итоги работы Школы, хочется отметить высокий уровень организации данного мероприятия и уровень докладов. Современная онкология развивается, движется вперед. Будущее онкологии закладывается сегодня.

Новые подходы в диагностике должны подсказать нам, правильно ли мы проводим скрининг, не устаревшие ли это методики? Что необходимо, чтобы внедрить современный диагностический комплекс?

Подходы к лекарственной терапии только за последние 20 лет менялись не единожды. Как подобрать дозу, как выбрать препарат из всей гаммы многочисленных химио-

препаратов, таргетных и иммунотаргетных? Вопрос чрезвычайно актуальный и непростой. Персонализация лекарственной терапии – одно из решений этой сложной задачи.

Персонализация лучевой терапии только набирает обороты, но ее ждет несомненный успех как и роботизацию, которая постепенно захватывает не только хирургические разделы онкологии.

Безусловно, на Школе были затронуты не все проблемы онкологии, их очень много. Тем ценнее данные, которые представили докладчики. Сегодня – эра надежд на определенные методы лечения и препараты. Акту-

альным является тренд использования таргетных и иммунотаргетных препаратов, но и его век недолог. Сейчас мы говорим о персонализации. В советские годы – это называлось индивидуализацией лечения, доказывался и обосновывался индивидуальный подход к каждому пациенту. Можно сказать, что длинная тропинка поиска путей подходов к лечению вернули нас к тем советским постулатам, но, безусловно, на ином качественном уровне (иммуногистохимия, молекулярная биология, генетика, геномная инженерия). Будет что-то дальше? Наверное. Но это уже следующая Школа.

Сведения об авторах

Липатов Олег Николаевич – д.м.н., профессор, зав. курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, председатель «Общество онкологов Республики Башкортостан».

Ганцев Шамиль Ханафиевич – д.м.н., профессор, чл.-корр. Академии наук Республики Башкортостан, зав. кафедрой онкологии с курсами ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

Моисеев Владимир Михайлович – д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», главный химиотерапевт г. Санкт-Петербурга.

Зайнуллин Феликс Шамильевич – к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х. Онкология. М:ГЭОТАР-Медиа; 2013 – 731с
2. Транскрипционный фактор p53 как терапевтическая мишень в лечении злокачественных опухолей / Умезава К., Ганцев Ш.Х., Кзыргалин Ш.Р., Ямиданов Р.С., Ганцев К.Ш., Амиров Р.А., Логинова М.В. // Креативная хирургия и онкология. 2014. № 4. С. 69-75.
3. Ларионов Л.Ф. Химиотерапия злокачественных опухолей // Л.Ф. Ларионов, С.А. Папоян. - Ереван : Айастан, 1976. – 638 с.
4. Charles Swanton. Intratumor Heterogeneity: Evolution through Space and Time // Cancer Research//2012.//Vol.17, P/ 4875-4882
5. Tannock I.F., Hickman J.A. Limits to Precision Cancer Medicine//The New England Journal of Medicine//2017.Vol.376, P. 95-97