

Инновационные методы лечения рака: опыт лучших специалистов Украины и Израиля

Состоявшийся 20 октября 2017 г. в Киеве (конференц-зал гостиницы Hilton) форум стал одним из самых ярких событий в украинском медицинском сообществе: основные докладчики — известные во всем мире израильские онкологи, более 270 участников из разных городов Украины. Такой интерес слушателей вызван темой конференции. Впервые в Украине открыто и подробно специалисты говорили о механизмах действия и возможностях новейших методов лечения рака — таргетной терапии и иммунотерапии.



Открывая конференцию, к присутствующим со словами приветствия обратился соучредитель клиники «Лисод» и ее идейный вдохновитель господин **Майкл Амзель**.

«За последнее время, — подчеркнул господин М. Амзель, — произошли радикальные изменения в области лечения больных раком и понимания иммунологии процесса новообразования. В Украине уже есть опыт лечения более 30 тыс. пациентов с различными онкологическими заболеваниями. Все это время мы пытались работать открыто для всех граждан Украины, передавая весь наш опыт и знания не только пациентам, но и врачам. Такая огромная аудитория собравшихся в этом зале врачей — тому свидетельство. Пользуясь случаем, я хочу поздравить присутствующих со знаменательным событием — принятием Верховной Радой Закона о реформировании здравоохранения в Украине. Я не люблю политики, но мне кажется, что это событие во многом сможет определить дальнейшие положительные сдвиги во всем здравоохранении страны. Конечно, будет сложно, и потребуются определенное время для реализации намеченного, но первый шаг сделан. Мне кажется, что теперь Украина сможет реализовать задуманное и сделать здравоохранение в стране более качественным. Нам всем, думаю, от этого будет польза, — продолжил спикер. — Клиника «Лисод», будучи негосударственным заведением, тем не менее, не является закрытым учреждением. Все, что у нас есть самое новое и передовое (а это мы пытаемся демонстрировать все десять лет), служит на благо наших пациентов. При любой возможности мы распространяем наши знания и клинический опыт среди медицинского сообщества, что подтверждает сегодняшняя конференция».

«В связи с этим, — продолжил М. Амзель, — хочу вашему вниманию представить ведущих докладчиков — известных во всем мире израильских онкологов, которые изъявили желание поделиться своими знаниями, — профессоров Йосефа Ярдена

и Авраама Кутена, докторов Авивит Пезэр и Мор Московитц. Благодаря усилиям и знаниям этих людей такие инновации, как таргетная терапия, химиотерапия, иммунотерапия, генетическая карта опухолей, стали реальностью. И всем этим ведущие докладчики хотят искренне с вами поделиться. Не буду долго задерживать ваше внимание, думаю, вы воспользуетесь опытом и знаниями всех выступающих. Желаю вам плодотворной работы на благо наших пациентов».



Далее профессор **А. Кутен** (факультет медицины Техниона — Израильского технологического института (Technion — Israel Institute of Technology), Хайфа, Израиль), руководитель онкологического отделения Итальянского госпиталя в Хайфе, после слов приветствия собравшимся, представил ведущих докладчиков. «Прежде всего, — подчеркнул он, — я хочу выразить удовольствие от посещения Украины и такого города, как Киев. Не в первый раз посещая вашу

страну, я отмечаю ее стремительное преображение в лучшую сторону».

Представляя профессора Й. Ярдена (Департамент биологического регулирования Института наук имени Вейцмана, Реховот, Израиль), директора Института исследований рака имени Двека, А. Кутен сказал, что это один из основоположников современной иммунотерапии рака. «Многое из того, чем мы сейчас пользуемся, заслуга этого человека, — подчеркнул профессор А. Кутен. — Когда речь идет об иммунотерапии и таргетной терапии, всегда, на всех конференциях цитируют Й. Ярдена, ссылаются на его исследования и те его работы, которые привели нас к тому, что сегодня мы имеем возможность проводить лечение биологическими препаратами. Благодаря этим лекарствам, мы можем существенно замедлить ход даже таких грозных болезней, как рак легкого и меланомы, продлить пациентам годы жизни, — продолжил докладчик. — Й. Ярден стоял у истоков иммунотерапии, ему принадлежат многие открытия в этой области. За это он по праву получил в 2017 г. высшую награду Израиля за научные достижения в области иммунологии рака. Также благодаря исследованиям профессора Й. Ярдена мы изменили представление о лечении рака, вернее, оно стало более целенаправленным».

Представляя следующих докладчиков — докторов А. Пезэр и М. Московитц, профессор А. Кутен подчеркнул, что он делает это с огромной радостью, поскольку доклады этих известных ученых и врачей касаются лечения больных с тяжелой патологией — раком легкого и опухолью мочевого пузыря и почек. Продолжая свое выступление, А. Кутен, в частности, подчеркнул, что сейчас наблюдается стремительное обновление наших представлений о лечении больных раком. Открытие тонких механизмов развития опухоли, выделение молекулярных основ обмена информацией между опухолевыми клетками и особенных механизмов иммунного ответа позволило создать новые лекарственные формы препаратов. А появившаяся возможность геномного картирования опухоли и вовсе сделала лечение прецизионным,



точно направленным на поврежденную клетку. Все это дало возможность изменить концепцию лечения: если совсем недавно это была максимально переносимая терапия, то теперь — это минимально эффективная терапия. Лекарственные формы, точкой приложения для которых стала опухолевая клетка, а не весь организм, значительно снизили токсичность терапии, не уменьшив ее целевого воздействия. Молекулярный пофайлинг дает возможность выделения химического субстрата с последующим конструированием лекарственных средств для более точного воздействия на опухоль. Это позволило намного улучшить лечение, сделать его более персонализированным и целенаправленным.

Как в свое время лучевая, а затем и химиотерапия, стали революционными прорывами в лечении при новообразованиях, так теперь таргетная терапия в сочетании с иммунотерапией в корне изменили не только концепцию лечения, но и значительно улучшили его качество. Перевод заболевания в стабильную хроническую форму позволил нам рассчитывать на получение долгосрочного влияния на процесс, а пациенту вселили надежду на значительное продление жизни.



С детальным объяснением нового концептуального подхода лечения при раковых заболеваниях выступил профессор **Й. Ярден**.

В начале доклада профессор Й. Ярден подчеркнул ведущую роль химиотерапии в лечении при раковых опухолях и отметил, что она будет длительное время сохранять свои лидирующие позиции, несмотря на развитие все новых и новых концепций лечения. Продолжая выступление, профессор рассказал слушателям об истории развития иммунотерапии и о том, как новые препараты помогают иммунной системе пациента «улавливать» мутации в организме и, таким образом, распознавать раковую клетку, чтобы затем ее уничтожить. Докладчик подчеркнул, что особый исследовательский интерес для него представляет семейство белков, называемых «факторами роста».

Рецептор эпидермального фактора роста EGFR (HER1) играет важную роль в пролиферации эпителиальных клеток. Белок EGFR имеет тирозин-киназную активность, которая необходима для передачи сигнала при его активации. От 15 до 50% случаев немелкоклеточного рака легкого несут активирующие мутации в гене EGFR. Эти исследования позволили пролить свет на то, как происходит активация роста опухолевых клеток, обусловленная этими белками. Стимуляция роста происходит за счет активации большого количества активных зон в раковой опухоли, содержащей белок с тирозин-киназной активностью. Это открытие создало основу для новых методов лечения при раке, основанных на «замалчивании» молекулярного усилителя. Препараты, созданные для подавления тирозин-киназной активности эпидермального фактора роста, такие как gefitinib, erlotinib и afatinib, с успехом применяют в современной таргетной терапии при немелкоклеточном раке легкого. Но способность раковых клеток к скорой мутации обуславливает со временем выработку

устойчивости к химиопрепаратам первой линии, и это требует поиска новых решений, как подчеркнул докладчик. Работа над расшифровкой генома клеток раковых опухолей позволила раскрыть механизм их иммунной защищенности. Изучена иммунная устойчивость раковых опухолей и разработан способ активации общего иммунного ответа организма. Разработаны препараты, блокирующие рецепторы PD-1 и вызывающие снижение активности Т-лимфоцитов, что в конечном итоге приводит к выработке большего числа иммунных клеток, способных атаковать опухолевые образования, вызывая их гибель. Это стало поворотным пунктом в лечении при раковых заболеваниях, устойчивых к химиотерапии. Появилась целая серия эффективных иммунных препаратов, последний из которых — ниволумаб. Он воздействует не на саму опухоль, а на ее способность угнетать клеточный иммунитет. Таким образом препарат угнетает опухолевый рост и метастазы опосредованно за счет стимуляции иммунного ответа.

Все это стало возможным благодаря изучению тонких механизмов функционирования опухолевых клеток на субмолекулярном уровне и исследованию генома раковых опухолей. Научные достижения в иммунологии позволили радикально изменить наши представления о лечении при таких тяжелых заболеваниях, как рак желудка, мелкоклеточный рак легкого и меланома. И существенно повысило наши возможности более эффективно справляться с процессом метастазирования этих опухолей.

Профессор Й. Ярден подчеркнул, что именно в лечении пациентов с меланомой иммунотерапия сегодня особенно эффективна.

Оптимальным решением в борьбе против рака профессор Й. Ярден считает применение комбинированного лечения, когда опухоль атакуют во всех направлениях: химиотерапия, таргетная терапия, иммунотерапия и радиотерапия. «Если эти методы работают вместе, эффективность лечения возрастает», — заключил профессор Й. Ярден.



Таргетной терапии и иммунотерапии при урологическом раке посвятила доклад доктор **А. Пеэр**, старший врач онкологического отделения Медицинского центра Рамбам, Хайфа, Израиль. Она является известным израильским специалистом в области онкоурологии.

Доктор сделала акцент на комплексном лечении больных раком почки, мочевого пузыря, предстательной железы, при котором к иммунотерапии добавляют другие методы. «Мы работаем поэтапно, у нас уже есть хорошие результаты», — отметила доктор А. Пеэр. — Я оптимистка и верю, что со временем мы сможем полностью искоренить этот вид рака. Еще совсем недавно для лечения больных раком почки, кроме интерлейкина-2 и интерферона, мы практически ничего не имели, — подчеркнула докладчик. — На сегодня мы обладаем значительным арсеналом лекарственных средств разной направленности действия, что дает возможность значительно улучшить общую выживаемость. Прежде всего, благодаря широкому применению моноклональных антител в различной комбинации с другими таргетными препаратами». Широкое применение ниволумаба позволило повысить общую выживаемость больных раком почки до 25 мес. Первые данные исследования лечения больных с поздней стадией рака почки показали, что сочетание препаратов ниволумаб и ипилимумаб привело к значительному уменьшению размера опухолей у 40% пациентов. Более того — у каждого десятого больного не осталось никаких признаков рака в организме. А. Пеэр считает, что это хорошие результаты, а возможность лечить при отдаленных метастазах, применяя препараты второй и третьей линии в комбинации с лучевой терапией, дает надежду на продление жизни пациентам. Особенно следует подчеркнуть в этой связи важность выделения мутированных клеток, устойчивых к терапии, на что указывал в своем докладе профессор Й. Ярден.

Так, было улучшено лечение больных с опухолями мочевого пузыря. Применение химиотерапии, таргетной терапии первой



линии в комбинации с иммуномодуляторами позволило значительно повысить выживаемость пациентов. Комбинация препаратов разных групп, таких как сорафениб, эверолимус и акситиниб с ниволумабом, позволила достичь повышения выживаемости в более чем два раза.



Следующий доклад одного из ведущих специалистов Израиля по раку легкого доктора **М. Московитц** был посвящен этому наиболее распространенному и сложному для лечения заболеванию. Ежегодно в мире регистрируют около 2 млн случаев рака легкого и почти, столько же (1,6 млн) человек — погибают. Заболевание имеет очень низкую иммунгенность, но при этом все-таки есть надежда в современных условиях по-новому подойти к его иммунотерапии.

Две существующих разновидности рака легкого — мелкоклеточный и немелкоклеточный — требуют соответствующего дифференцированного подхода в лечении. Не меньшее значение имеет учет высокой степени мутаций опухолевых клеток и формирование устойчивости к назначенной химиотерапии. У около 20% пациентов отмечают генетически обусловленную форму рака, в отличие от спровоцированной. Есть больше шансов предотвратить спровоцированную форму путем модификации способа жизни, как отметила докладчик.

Изучение тканевых опухолевых биомаркеров потенциально используется для изменения режимов химиотерапии больных с немелкоклеточным раком легкого и, как правило, ассоциируется с негативным прогнозом. Циркулирующие маркеры для мелкоклеточных карцином представляют более обширную группу, их специфичность и прогностическое значение намного выше. Учет данных морфологии опухолей легкого позволил значительно улучшить лечение, как подчеркнула докладчик. Далее доктор М. Московитц рассказала слушателям о применении иммунотерапии при лечении пациентов с этим распространенным заболеванием, о методах и подходах терапии при метастатическом и первичном раке легкого. Применение современных методов лечения и новых иммуномодулирующих препаратов, в частности ниволумаба, позволяет значительно повысить выживаемость пациентов в течение 1 года по сравнению с химиотерапией — 36 и 17% соответственно. Кроме того, иммунотерапия сопровождается меньшим числом побочных эффектов.



Продолжением темы иммунотерапии и ее новых возможностей стал посвященный лечению при меланоме доклад доктора **Виктории Косиновой**, профессора, заведующей отделением химиотерапии клиники «Лисод», известного в Украине онкогематолога, химиотерапевта, и заведующего отделением лучевой диагностики доктора **Николая Новикова**. Они наглядно продемонстрировали коллегам, как использование ПЭТ-КТ-исследования и иммунотерапии обусло-



вило хорошие результаты лечения при довольно агрессивной опухоли — меланоме. Комментируя выступление коллег, профессор Й. Ярдэн подчеркнул, что именно в лечении при меланоме иммунотерапия сегодня особенно эффективна. «Меланомой имеет много мутаций, — объяснил Й. Ярдэн. — А когда мутаций несколько, иммунной системе проще определять их, чем когда мутация клетки единичная».

Оптимальным решением в борьбе против рака профессор Й. Ярдэн считает применение комбинированного лечения, когда опухоль атакуют всеми методами: химиотерапия, таргетная терапия, иммунотерапия и радиотерапия. Если эти методы работают вместе, эффективность лечения возрастает.

«Но наши возможности лечения больных раком были бы ограничены без знания морфологии, — подчеркнул профессор А. Кутен, — поэтому я с удовольствием передам слово для доклада нашей украинской коллеге **Елене Кошик**, заведующей отделом патоморфологии лаборатории «CSD Health Care». В своем докладе автор рассказала о возможностях современной клинической цитологии и ее роли в прогнозировании мутаций. На сегодня возможность получать материал при тонкоигольной биопсии позволила контролировать все этапы терапии. Очень важно иметь спектр мутаций клеток опухоли на всех этапах лечения. Это главное в повышении качества терапии. Более того, это дает возможность точно подбирать соответствующее лечение с учетом цитохимического анализа.

Подводя итог форума, М. Амзель отметил, что иммунотерапия и таргетная терапия — новый подход, прорыв в молекулярной биологии, который предлагает новые виды лечения, широко используемые в мире. И Украина — не исключение. Конференция показала, насколько успешна эта терапия. «Нами проведено уже десятки мастер-классов и симпозиумов, мы делимся нашим опытом и наработками открыто и щедро. Мы и в дальнейшем будем проводить конференции, приглашать известных специалистов, чтобы украинские врачи могли на практике использовать самые передовые достижения мировой онкологии».

Александр Осадчий
фото Сергея Бека