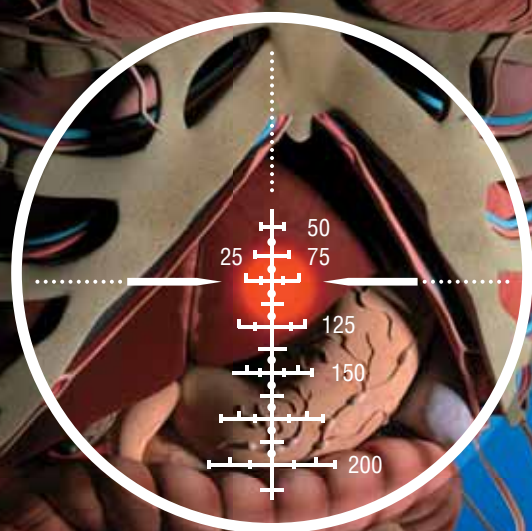


«Точная» ОНКОЛОГИЯ



ПРОТИВ «СЛАБЫХ МЕСТ» ОПУХОЛИ

Человечество значительно продвинулось в лечении онкологических заболеваний, разработаны и применяются так называемые «таргетные препараты», прицельно повреждающие только клетки, несущие определенные генетические маркеры. Чтобы правильно применять подобные лекарства, нужно проводить молекулярную диагностику генетических изменений в опухоли. В такой диагностике особенно нуждаются не больные с первичной опухолью, а пациенты с метастазами и рецидивами: опухоль со временем «эволюционирует», приобретает устойчивость или чувствительность к тому или иному виду терапии. В России биомедицинским холдингом «Атлас» недавно был создан тест Solo для оценки молекулярного профиля опухоли в рамках «точной онкологии», позволяющий оценить потенциальную эффективность более 50 противораковых препаратов

Ключевые слова: рак, «точная» онкология, молекулярный профиль опухоли, таргетная терапия, внеклеточная ДНК, жидкостная биопсия

Key words: cancer, precision oncology, molecular profiling, targeted therapy, cell-free DNA, liquid biopsy

© А. В. Баранова, 2017

За последние десятилетия медицина значительно продвинулась в лечении онкологических заболеваний. Еще не так давно они были смертельны, но теперь, особенно при своевременной постановке диагноза и проведении терапии, многие пациенты не просто выживают, но живут долгой и полноценной жизнью. Уже созданы «таргетные препараты», прицельно повреждающие только клетки, несущие определенные генетические маркеры – *мутации*. Да и побочные эффекты от применения этих средств доставляют больным гораздо меньше неприятностей, чем «стандартная» химиотерапия.

Однако не все так просто. Генетических маркеров и «привязанных» к ним таргетных терапевтических схем настолько много, что врачам приходится нелегко: ведь лечение нужно назначить быстро, и для «перебора» маркеров просто нет времени.

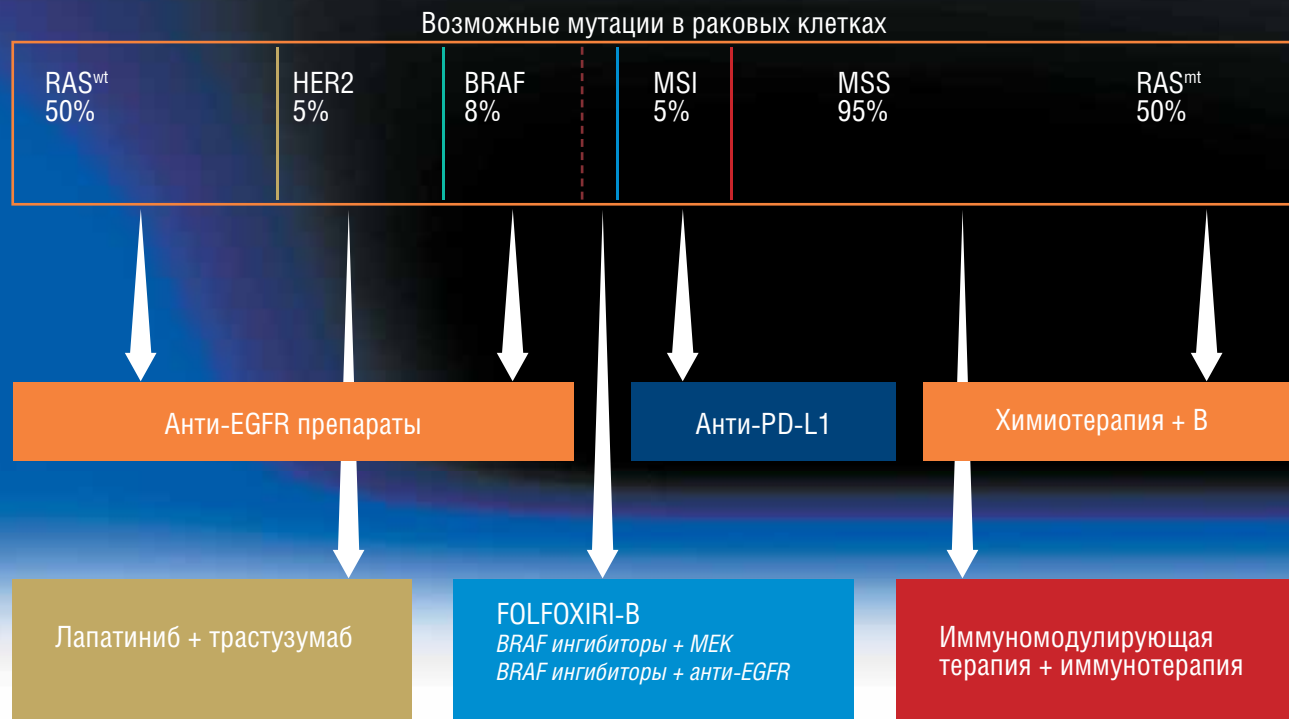
К примеру, клетки достаточно хорошо изученного *колоректального рака* могут нести любой из шести основных генетических маркеров или их комбинацию. Можно назначить лечение в зависимости от результатов исследования опухоли. А можно обойтись без него и назначить химиотерапию, которая поможет большинству пациентов. Это, безусловно, быстрее. Но если больной попадет в группу, не отвечающую на стандартный препарат, экономия времени обернется его потерей.

Мониторинг опухоли может продлить жизнь

Иногда бывают ситуации и посложнее. Например, считается, что, если есть мутация в гене BRAF (а она может быть в опухолях самого разного происхождения), надо применять соответствующие ингибиторы BRAF, и все будет хорошо. Но некоторым больным с этой мутацией данное весьма дорогое лечение все равно не помогает, но зато они хорошо отвечают на другие препараты. Узнать о том, какой препарат оптимален, поможет лишь комплексное исследование опухоли, а вовсе не единственный тест на один биомаркер.



БАРАНОВА Анча (Анна) Вячеславовна – доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории функциональной геномики Медико-генетического научного центра РАН (Москва), профессор Школы системной биологии Университета Джорджа Мейсона (Фэрфакс, Вирджиния, США), директор Центра по изучению редких заболеваний и нарушений метаболизма Колледжа науки Университета Джорджа Мейсона, научный директор биомедицинского холдинга «Атлас» (Москва). Автор и соавтор 150 научных работ и 10 патентов



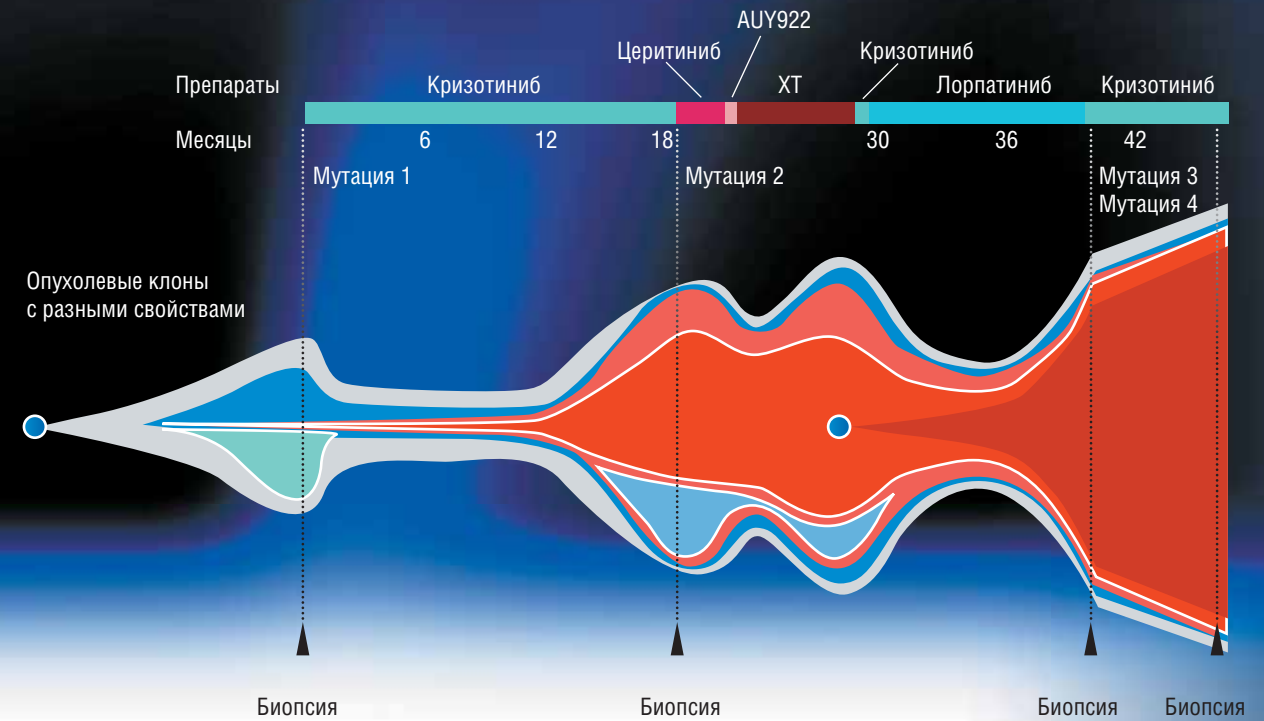
Варианты терапии достаточно хорошо изученного колоректального рака в зависимости от мутации в клетках опухоли По: (Коортан, 2016, с изменениями)

Мы привыкли думать о диагностике опухолей как о чем-то, что связано с моментом первой встречи пациента с врачом-онкологом в соответствии с хорошо известным утверждением: «Ранняя диагностика опухоли – залог успеха в лечении». Кажется бы, если у больного имеются отдаленные метастазы, тут уж не до диагностики, и так все ясно. Однако все с точностью до наоборот: именно рак с метастазами и рецидивами наиболее нуждается в молекулярной диагностике генетических изменений, накопленных опухолью. В результате эволюции опухолевых клонов отдаленные метастазы могут заметно отличаться от первичной опухоли, приобретая чувствительность к той или иной разновидности терапии. В таких случаях лечение таргетным препаратом не приведет к излечению (ведь первичный опухолевый клон не погибнет), но может привести к снижению опухолевой нагрузки, временному прекращению дальнейшего распространения заболевания и/или улучшению качества жизни больного.

Для примера рассмотрим случай 52-летней больной метастатическим *немелкоклеточным раком легкого*, течение болезни которой недавно было описано в одном из лучших медицинских журналов мира – *New England Journal of Medicine*. После начального осмотра и молекулярного исследования опухоли этой больной был назначен «таргетный» препарат *кризотиниб*. Через полтора года лечения в клетках опухоли появилась

новая мутация, и клетки стали устойчивыми к препарату. Из-за этого кризотиниб пришлось отменить – это весьма дорогое лечение перестало быть целесообразным. Но врачи не сдались. Они попробовали сначала экспериментальный препарат, увеличивающий клеточный стресс, – безрезультатно. Затем перешли к «классической» химиотерапии, которая заставила опухоль отступить еще на шесть месяцев, но вновь случился рецидив. В отчаянии врачи снова ненадолго назначили кризотиниб – никакого ответа. И тут подвернулись клинические испытания *лорлатениба*, на которые больная согласилась. И болезнь снова ушла еще на полгода! Следующий рецидив был настолько тяжел, что больная оказалась в отделении интенсивной терапии с почти утраченной функцией печени. К счастью, врачи догадались повторить молекулярное исследование «свежего» опухолевого материала. Оказалось, что в злокачественных клетках возникла новая мутация, восстановившая чувствительность к кризотинибу! Препарат был назначен теперь уже в третий раз. Функция печени быстро восстановилась, метастазы сократились в объеме, и больная прожила еще полгода в состоянии относительного комфорта.

Какие выводы мы можем сделать из этой истории? Их два. Во-первых, молекулярное исследование опухоли стоит проводить после каждого рецидива, какой бы «запущенной» ни казалась болезнь. Во-вторых,



Пример терапии таргетными препаратами больной немелкоклеточным раком легкого. Регулярные биопсии позволяли следить за мутациями в клетках опухоли и оперативно менять тактику лечения. Разными цветами обозначены опухолевые клоны, имеющие разные свойства. Нередко химиотерапия убивает основной клон, но при этом могут оставаться устойчивые к данной терапии минорные клоны, которые впоследствии дают рецидив болезни. По: (Shaw et al., 2016, с изменениями)

опора на многократную молекулярную диагностику способна значительно продлить жизнь больного путем многократного, научно обоснованного «перевода» с одного препарата на другой, так, чтобы лечение все время оставалось оптимизированным. Описанная выше больная прожила четыре года после установки диагноза, в то время как средняя выживаемость при метастатическом немелкоклеточном раке легкого составляет всего восемь месяцев.

Сторонники и противники

Казалось бы, на фоне таких побед онкология должна стать практически точной наукой. Но пока этого не случилось. Во-первых, потому что мир таргетной терапии развивается настолько быстро, что повседневная клиническая практика просто не поспевает за постоянно усложняющимися терапевтическими схемами и сопутствующими им молекулярными исследованиями опухолей. А во-вторых, в руках врачей и молекулярных генетиков находится жизни людей: в области онкологии цена как ошибки, так и упущенного времени чрезвычайно велика.

Именно поэтому в лучших научных и медицинских журналах мира ведутся полемические битвы о том,

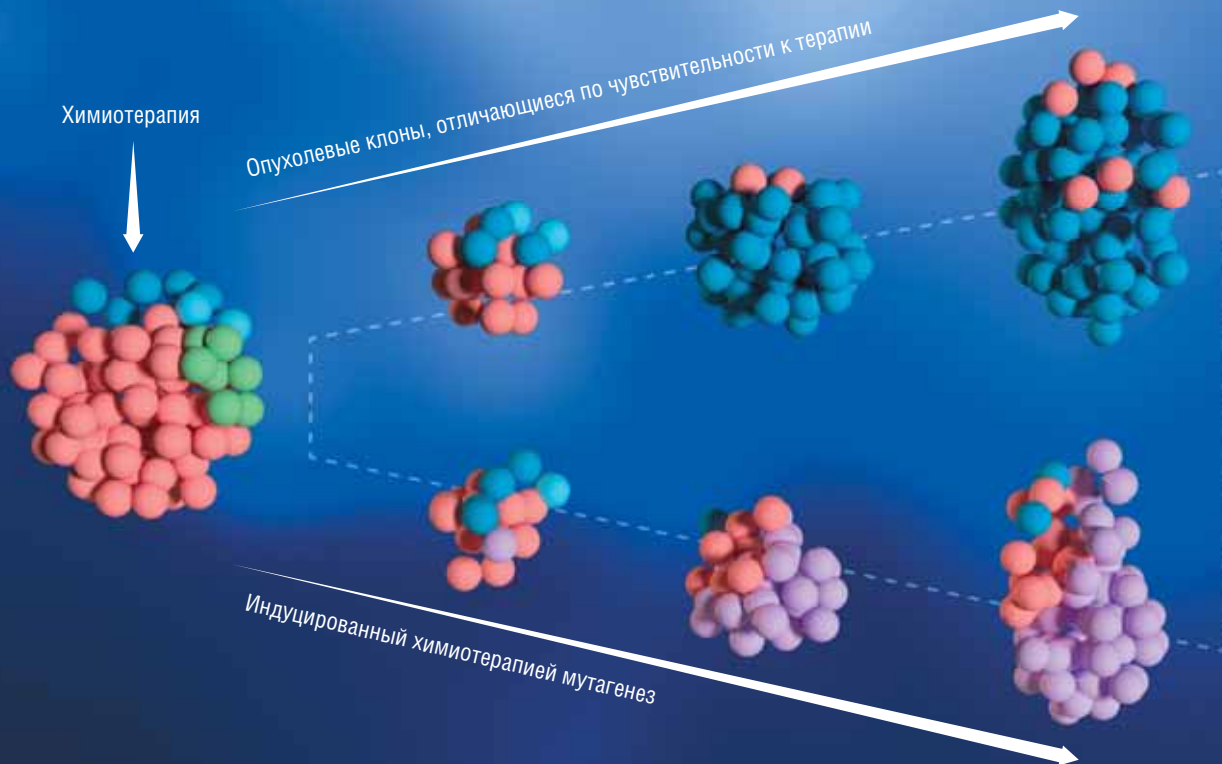
какие результаты исследований стоит как можно скорее внедрить в клиническую практику, а какие – пока отложить. Результаты, полученные в некоторых исследованиях, противоречат друг другу. Например, одна группа ученых убедительно показывает, что для большинства больных с отдаленными метастазами правильный подбор таргетной терапии помогает затормозить развитие болезни, а другая – что в выигрыше оказываются лишь отдельные пациенты, а для большинства переход на эти продвинутые препараты, к сожалению, не приводит к увеличению выживаемости. Такие противоречия, зачастую объяснимые разницей в общем состоянии больных или особенностями их опухолей, всем «сбивают настройки». Именно поэтому с единым взглядом на перспективы «точной» онкологии не могут определиться даже авторы престижнейшего *Nature*.

Итак, противники «точной» онкологии утверждают, что использование таргетных препаратов в лучшем случае лишь незначительно увеличивает продолжительность жизни онкологического больного, но при этом такие лекарства весьма дороги. Встает вопрос: стоит ли тогда тратить время, деньги и человеческие ресурсы?

Сторонники таргетной терапии рассуждают иначе. Ведь даже в случаях, когда таргетные препараты не смогли продлить жизнь больного, они улучшили ее

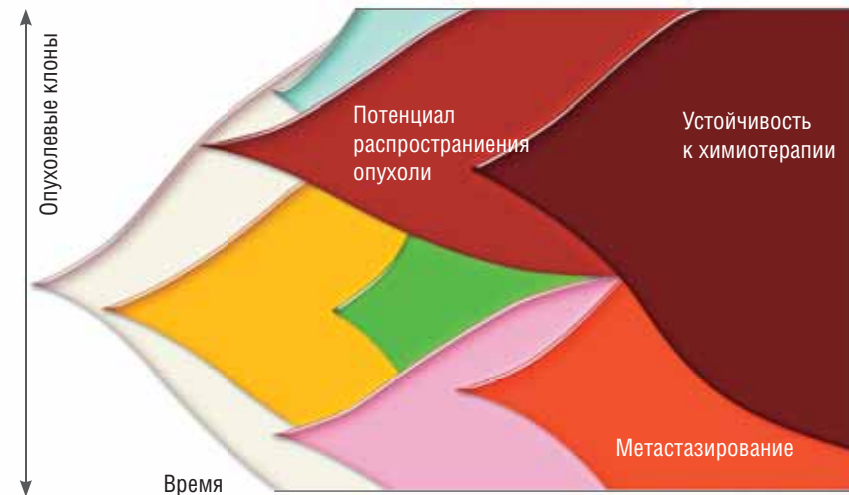


С единым взглядом на перспективы «точной» онкологии определиться не могут даже авторы престижнейшего *Nature*



Химиотерапевтические препараты убивают опухоль, но не всю. С одной стороны, не все клоны опухолевых клеток к ним чувствительны, и именно эти клоны несмотря на лечение выживают и размножаются. С другой стороны, химиотерапевтические препараты сами по себе являются мутагенами и могут провоцировать изменения в геноме раковых клеток и возникновение новых опухолевых клонов

Развитие опухоли начинается с того, что в организме образуются раковые клетки, которые не подвергаются разрушению клетками иммунной системы и начинают размножаться (пролиферировать). Опухоль проходит через несколько стадий своего развития, распространяется по организму, образуя метастазы, а в процессе попыток ее уничтожить образует клоны клеток, нечувствительных к терапии



качество. Как правило, таргетный препарат – это таблетка, которую можно принимать в домашних условиях, а общая химиотерапия – это внутривенные вливания в дневном стационаре или онкологической клинике, где больному и стены ежедневно напоминают о его ужасной проблеме. Да и масштаб побочных эффектов у таргетных препаратов и у лекарственных средств «общего действия», просто несопоставим, так как обычная химиотерапия бьет без разбору все быстро делящиеся клетки организма, включая кроветворные, клетки слизистых и т. п. И трудно не согласиться с тем, что качество последнего года или двух жизни больного – это очень важно.

Как выиграть время?

Что же конкретно предлагает современная «точная» онкология? Для пациента и его семьи диагноз «опухоль» всегда неожиданность, часто требующая быстрых действий, при которых на «пошаговую» диагностику просто нет времени. «Точная» онкология позволяет получить полное описание всех молекулярных особенностей опухоли у конкретного больного и, тем самым, заменить неизбежный вопрос «Доктор, насколько страшна моя опухоль?» на «Доктор, а какова моя опухоль?». Это позволит лечить не абстрактный среднестатистический, к примеру, «рак молочной железы», а конкретную опухоль, возникшую у конкретной пациентки, с учетом как ее собственного генома, определяющего уровень токсичности каждого противоопухолевого препарата именно для нее, так и «слабых мест» размножающихся в ее теле злокачественных клеток.

Максимальное облегчение работы врача по выбору оптимального режима терапии достигается путем диагностики молекулярных особенностей опухоли, основанной на сочетании методов высокопроизводительного секвенирования, флуоресцентной гибри-

дизации *in situ* (FISH), микросателлитного анализа и хорошо знакомой онкологам иммуногистохимии. Секвенирование позволяет «поймать» мутации, даже если они присутствуют не во всех клетках опухоли, а лишь в некоторых – именно тех, которые способны дать рецидив. FISH выявляет хромосомные перестройки, микросателлитный анализ – степень нарушения системы репарации ДНК, а иммуногистохимия – белковые биомаркеры, расположенные на поверхности, в цитоплазме и ядрах опухолевых клеток.

В области «точной» онкологии работают немало зарубежных компаний, наиболее известной из которых является *Caris* со своим продуктом *Molecular Intelligence*. Конечно, для российских врачей и для онкобольных, находящихся под давлением необходимости быстрого принятия терапевтического решения, работа с иностранной компанией, в том числе пересылка биологического материала, полученного при биопсии, нередко является непосильной задачей. К счастью, в России недавно был создан отечественный тест для оценки молекулярного профиля опухоли в рамках «точной» онкологии, ни в чем не уступающий зарубежному, а по скорости исполнения – даже значительно его превосходящий. И это не удивительно, так как послеоперационный тканевый блок не нужно пересылать за границу.

Биомедицинский холдинг «Атлас» предлагает тест *Solo*, позволяющий быстро выявить индивидуальные молекулярные особенности как первичных, так и метастазирующих опухолей, узнав о которых, лечащий врач сможет применить тот или иной препарат таргетной терапии, а значит, персонализировать лечение. Более того, такое молекулярное исследование позволит заранее оценить потенциальную эффективность более 50 препаратов до начала лечения, что поможет выиграть ценнейший ресурс в борьбе против рака – время.



Первая страница отчета по проведению молекулярного исследования опухоли. Здесь отражены самые главные из полученных результатов – только те, что необходимы врачу для принятия быстрого решения, <http://solo.atlas.ru/>

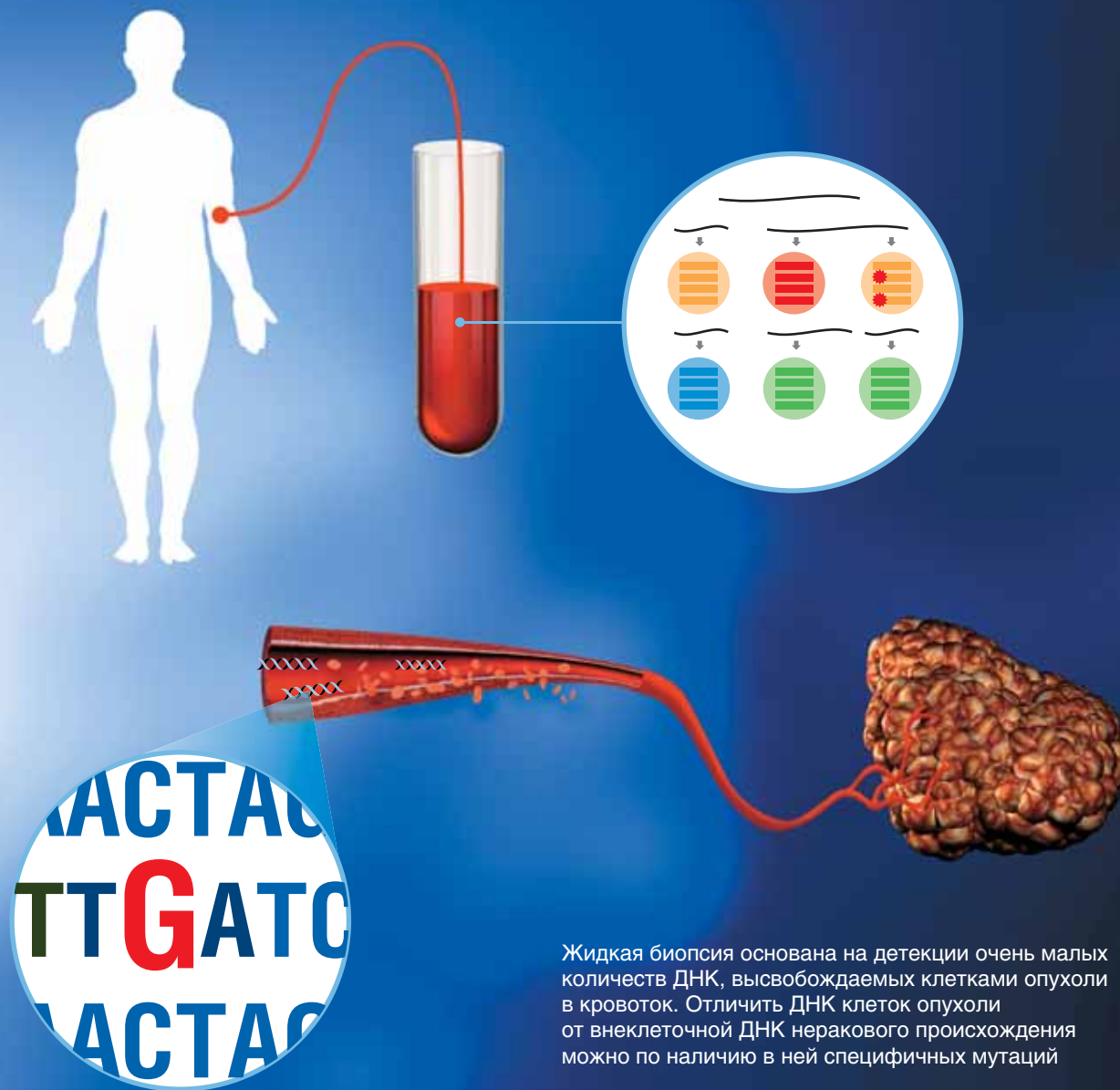
Важно отметить, что для некоторых пациентов тест *Solo* не может быть рекомендован. Если после стандартного анализа об опухоли уже известно, какая именно терапия наиболее эффективна, и врач не стоит перед трудной проблемой выбора, то делать полное молекулярное исследование смысла нет. Однако тому же самому пациенту с «простой» опухолью исследование *Solo* может понадобиться позже, в случае рецидива. В «Атласе» полный цикл исследования, от получения послеоперационных заформалинированных тканевых блоков до выдачи результатов, занимает не больше трех недель. Врач и пациент получают подтверждение начального диагноза, описание набора мутаций, которые присутствуют в генах, определяющих опухолевую прогрессию, а также других биомаркеров потенциальной эффективности или, наоборот, неуспешности различных таргетных и традиционных химиотерапевтических средств с подробным обоснованием выводов и результатами всех проведенных анализов.

Но есть и еще более хорошие новости. В настоящее время команда «Атласа» полным ходом ведет работы по переводу той части теста *Solo*, что выявляет мутации в опухолевых клетках, с послеоперационных тканевых

блоков на так называемую «жидкостную биопсию», представляющую собой простой забор крови из вены. Дело в том, что в крови человека имеется достаточно свободной, внеклеточной ДНК, попадающей туда из всех тканей нашего организма. При наличии опухоли внеклеточная ДНК содержит и фрагменты нуклеиновых кислот, секретируемых злокачественными клетками. При секвенировании внеклеточной ДНК эти ДНК-фрагменты «бросаются в глаза» именно потому, что содержат мутации, нехарактерные для нормальных клеток. Именно эти мутации и нужны молекулярным онкологам, чтобы определиться с выбором таргетного препарата.

Итак, в скором будущем больным для сбора биопсийного материала уже не надо будет обращаться к хирургу – достаточно будет простого визита к медсестре для сдачи крови.

Будем надеяться, что «точная» онкология получит широкое распространение и поможет если не победить рак, то хотя бы значительно облегчить жизнь больных, а также их родных и близких.



Жидкая биопсия основана на детекции очень малых количеств ДНК, высвобождаемых клетками опухоли в кровотоки. Отличить ДНК клеток опухоли от внеклеточной ДНК неракового происхождения можно по наличию в ней специфичных мутаций

Литература

Ivanov M., Laktionov K., Breder V. et al. Towards standardization of next-generation sequencing of FFPE samples for clinical oncology: intrinsic obstacles and possible solutions // *J Transl Med.* 2017. V. 15. N. 1. P. 22.

Ivanov M., Baranova A., Butler T. et al. Non-random fragmentation patterns in circulating cell-free DNA reflect epigenetic regulation // *BMC Genomics.* 2015. V. 16 (Suppl. 13). S 1. P. 1–12.

Messerschmidt J.L., Bhattacharya P., Messerschmidt G.L. Cancer Clonal Theory, Immune Escape, and Their Evolving Roles in Cancer Multi-Agent Therapeutics // *Curr Oncol Rep.* 2017. V. 19. N. 10. P. 66.

Schallenberg S., Merkelbach-Bruse S., Buettner R. Lung cancer as a paradigm for precision oncology in solid tumours // *Virchows Arch.* 2017. [Epub ahead of print].

Amirouchene-Angelozzi N., Swanton C., Bardelli A. Tumor Evolution as a Therapeutic Target // *Cancer Discov.* 2017. [Epub ahead of print].

Sharma P.S., Sharma R., Tyagi T. Receptor tyrosine kinase inhibitors as potent weapons in war against cancers // *Curr Pharm Des.* 2009. V. 15. N. 7. P. 758–776.