

**В.Ф. Чехун, Г.И. Кулик**

## **НОВОЕ В ОНКОЛОГИИ (по материалам VI ежегодной российской онкологической конференции)**

В Москве 26–28 ноября 2002 г. состоялась очередная, проводимая под эгидой ESMO, ежегодная российская онкологическая конференция, организатором которой является РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Популярность этого форума и количество его участников увеличивается с каждым годом. В конференции этого года приняли участие не только российские онкологи, но и большое количество представителей из Украины и других стран СНГ.

Научная программа конференции носила в основном обучающий характер. Ведущие ученые и исследователи прочитали лекции и выступили с докладами, которые касались различных разделов онкологии. Многие лекции были посвящены актуальным вопросам диагностики и лечения злокачественных опухолей основных локализаций. Существенное место в программе конференции занимали сателлитные симпозиумы ведущих фармацевтических фирм — производителей противоопухолевых препаратов.

В лекции проф. А.М. Гарина, посвященной памяти академика Н.Н. Блохина, было определено, что важнейшей целью современной онкологии является органосохраняющее излечение злокачественных опухолей. Автор считает, что хирургический метод имеет сомнительные перспективы, поскольку с помощью скальпеля невозможно контролировать генные мутации, продукцию и эффекты факторов роста, онкогенез, передачу сигналов в клетке и т.д. Хирургию постепенно вытесняют консервативные методы лечения, в частности химиотерапия (ХТ), лучевая терапия (ЛТ) и их сочетание. Однако, с нашей точки зрения, автор забывает при этом, что эти методы так же далеки от целенаправленного воздействия на биологию опухолевой клетки, как и хирургическое вмешательство, и недостаточно эффективны.

Проф. В.М. Моисеенко (Санкт-Петербург) попытался проанализировать причины недостаточной эффективности применения самых современных препаратов, схем и режимов ХТ для достижения долгосрочных, продлевающих жизнь больным онкологического профиля, результатов. Автор, исходя из данных кинетики пролиферации опухолевых клеток, которая генерирует клеточную гетерогенность опухолей, связывает с последней отсутствие высокой эффективности ХТ. В качестве подтверждения докладчик проанализировал основные моде-

ли кинетики опухолевого роста, с помощью которых пытаются объяснить появление пула резистентных к ХТ клонов. Проф. В.М. Моисеенко приходит к, очевидно, самому правильному выводу о том, что одним из наиболее реальных путей улучшения отдаленных результатов лечения является использование препаратов и воздействий, которые предупреждают возобновление роста микроочагов опухоли, оставшихся после хирургического вмешательства либо консервативной циторедуктивной терапии. Возможно, таковыми станут интенсивно развивающиеся в настоящее время методы биологической терапии (БТ) с использованием противоопухолевых вакцин, моноклональных антител, ингибиторов сигнальной трансдукции, генной терапии и др.

На пленарном заседании, посвященном проблемам лекарственной терапии опухолей, проф. А.Ю. Барышников (Москва) рассказал о последних результатах и перспективах одного из направлений БТ — создания противоопухолевых препаратов на основе моноклональных антител (МКАТ). Сенсацией в клинической онкологии назвал автор высокоэффективное использование МКАТ (трастузумаба и ритуксимаба) для лечения больных раком молочной железы (РМЖ) и с В-клеточными лимфомами. Использование МКАТ в качестве лекарственных препаратов открыло новый подход к лечению злокачественных опухолей — направленную БТ, так как эти препараты позволяют избирательно уничтожать опухолевые клетки, экспрессирующие на своей поверхности соответствующие антигены. В целях повышения противоопухолевой эффективности препаратов на основе МКАТ создаются их конъюгаты с радиоактивными изотопами. Так, уже разрешен к клиническому применению препарат, который является конъюгатом ритуксимаба с радиоактивным изотопом иттрия-90 ( $^{90}\text{Y}$ ). При использовании этого препарата у 54 больных с рецидивирующими неходжкинскими лимфомами, резистентными к ХТ и ритуксимабу, достигнут объективный эффект в 74% случаев. Разработан конъюгат ритуксимаба с радиоактивным йодом ( $^{131}\text{I}$ ), при применении которого отмечен хороший непосредственный и отдаленный эффект при лечении В-клеточных лимфом. Высокая эффективность и низкая токсичность препаратов на основе МКАТ открывает хорошие перспективы для дальнейших научных поисков в до-

клинических исследованиях и клинических испытаниях. В настоящее время ведутся активные исследования, рассматривающие МКАТ в качестве противоопухолевых препаратов, а также поиск и разработка принципиально новых фармакологических средств, избирательно подавляющих молекулярно-биологические мишени, участвующие в процессах регуляции пролиферации, апоптоза, ангиогенеза и в метастазировании опухолевых клеток.

Весьма интересные данные были представлены в докладе д-ра мед. наук М.М. Константиновой (Санкт-Петербург), которая на основании результатов своих исследований и данных литературы постулирует новую концепцию относительно дозового режима применения традиционных цитотоксических противоопухолевых препаратов для подавления прежде всего ангиогенеза, и остановки таким путем роста и метастазирования опухоли. Известно, что ряд цитостатиков подавляет ангиогенез. В экспериментальных исследованиях было установлено, что частое введение таких цитостатиков в сверхнизких разовых дозах с малыми промежутками намного эффективнее, чем в высоких однократных дозах с длительными промежутками. Для режимов ХТ, предусматривающих регулярное использование цитостатиков в сверхнизких дозах для подавления ангиогенеза и опухолевого роста, предложен термин «хронометрическое» дозирование или «хрономодулирующая» терапия. Число публикаций, посвященных сравнительной оценке эффективности хрономодулирующей и традиционной ХТ в клинических исследованиях, незначительное, хотя опыт использования таких режимов дозирования имеется. Доказано, что хрономодулирующая терапия оказывает зачастую более выраженный антиангиогенный и противоопухолевый эффект.

В последнее время отмечен повышенный интерес исследователей к применению различных биологических веществ в сверхнизких дозах и, в частности, противоопухолевых препаратов. Так, на III международном симпозиуме «Механизмы действия сверхмалых доз», который проходил в Москве с 3 по 6 декабря 2002 г., д-р биол. наук Л.А. Островская представила данные о чувствительности экспериментальных опухолей к сверхнизким дозам доксорубина. На 5 моделях опухолей мышей было выявлено, что этот препарат в дозах  $10^{-5}$ – $10^{-20}$  М может проявлять достаточно высокую противоопухолевую активность при применении в определенных дозовых режимах. Однако на 2 штаммах опухолей в изученном диапазоне сверхнизких доз наряду с высоким противоопухолевым эффектом доксорубина (в определенных дозах) наблюдалась и стимуляция роста опухоли (при использовании других доз из диапазона сверхнизких). Закономерности не установлены. Учитывая неоднозначность экспериментальных данных, очевидно, следует считать преждевременным проведение клинических испытаний действия химиопрепаратов в сверхнизких дозах.

Интенсивные исследования последних лет в области молекулярной биологии привели к идентификации нового класса опухолевых маркеров — генетических или ДНК-маркеров. В докладе д-ра А.В. Лихтенштейна и соавторов (Москва) были приведены данные о практической возможности оценки специфических дефектов ДНК как маркеров опухолевого процесса с использованием в качестве анализируемого объекта не только ткани опухоли, но и крови, естественных выделений организма: мочи, слюны, мокроты. Несмотря на относительно малое количество «опухолевой» ДНК, которое попадает в эти биологические объекты, применение современных высокочувствительных методов детекции ДНК (различные модификации полимеразной цепной реакции, ПЦР) позволяет обнаруживать ее. Результаты таких исследований могут быть использованы для прогнозирования течения заболевания, выбора оптимальных схем лечения, мониторинга опухолевого процесса, ранней диагностики и т.д. Проф. В. Оостерхуис (Нидерланды) описал перспективу использования данных, полученных в результате расшифровки генома, в последующих генетических исследованиях рака.

На конференции были рассмотрены также основные, зачастую спорные вопросы стратегии и тактики лечения больных со злокачественными опухолями различной локализации. В частности, большое внимание было уделено лечению больных РМЖ. В лекции проф. В.А. Хайленко (Москва) были отмечены и обоснованы пути и методы ранней диагностики РМЖ; в лекции проф. В.П. Летягина изложена история развития и совершенствования по мере улучшения методов диагностики классификации РМЖ. Автор отметил, что в настоящее время благодаря использованию современных молекулярно-биологических технологий, в частности иммунодетекции опухолевых клеток в костном мозге с использованием МКАТ в значительной мере улучшена диагностика заболевания, что следует отразить в классификации TNM. Кроме того, на прогноз заболевания влияют и другие факторы, которые не учтены в применяемой сегодня классификации РМЖ по TNM.

Проф. В.Ф. Семиглазов в своей лекции затронул очень важный дискуссионный вопрос о примате хирургического или системного лечения больных РМЖ в начальных стадиях. Выдвинутая Фишером гипотеза о системном характере РМЖ была воспринята рядом исследователей, в основном химиотерапевтов, как аксиома, исходя из которой, начиная с самых ранних стадий, всем больным необходимо проводить адьювантную или даже неoadьювантную ХТ. Многие хирурги и радиологи не согласны с такой категоричной точкой зрения. Автор, обосновывая свою точку зрения, считает, что нельзя системность РМЖ рассматривать как детерминированный признак этой патологии. РМЖ, как и опухоли других локализаций, обладает полиморфизмом, который и обуславливает их различные свойства. Автор

считает, что в настоящее время основным методом лечения при РМЖ в начальных стадиях остается хирургический, дополненный в случае выполнения органосберегающих операций ЛТ.

Важным моментом при выборе стратегии лечения каждого больного является определение молекулярных маркеров прогноза. Проф. М.Р. Личиницер (Москва) подробно описал известные давно и новые молекулярно-биологические маркеры прогноза, предсказания лечебного эффекта, которые также следует учитывать при выборе тактики лечения.

Д-р В. Тюрлиман (Швейцария), говоря о гормональном лечении РМЖ, подробно остановился на

новых антиэстрогенных препаратах — ингибиторах ароматазы второго и третьего поколения. Эффективность этих препаратов в качестве средств 1–3-й линии гормонотерапии доказана и в настоящее время изучается целесообразность их использования в адъювантной терапии при РМЖ.

Большое внимание на конференции было уделено вопросам деятельности медсестры, психологическим аспектам взаимоотношения медсестры и пациента, социологическим аспектам этой проблемы, разработке и внедрению современных технологий, способствующих повышению качества работы среднего звена медперсонала.