



Проблемные вопросы внедрения специфической иммунотерапии рака

По мнению ряда отечественных и зарубежных экспертов, результаты исследований, направленных на создание противоопухолевых вакцин, способны заметно повлиять на развитие онкологии. Специалисты Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины (г. Киев) говорят о том, что в нашей стране разработаны вакцины для противораковой терапии, их эффективность при ряде опухолей различных локализаций подтверждена научными исследованиями. В то же время возможности использования таких вакцин в рутинной клинической практике остаются недооцененными среди специалистов. Мы попытались разобраться в ситуации, связанной с разработкой в нашей стране противоопухолевых вакцин и перспективами их клинического применения.

Приходится признать очевидное: интенсивное развитие химиотерапии, эволюция хирургических методов на сегодняшний день в полной мере не решают проблем современной онкологии. Показатели заболеваемости и смертности остаются высокими: так, сегодня на учете в онкологических учреждениях Украины состоят около 1 млн больных, ежегодно регистрируется около 160 тыс. новых случаев рака и около 85 тыс. летальных исходов вследствие этого заболевания. Согласно данным украинского канцер-регистра за 2009 г., показатель заболеваемости в стране составляет 349,8 случая на 100 тыс. населения, что свидетельствует об увеличении заболеваемости на 0,5% по сравнению с 2007 г. Доступность современных методов лечения нередко ограничена в связи с их высокой стоимостью; кроме того, их применение не всегда оказывается эффективным. В связи с этим ученые акцентируют внимание на качестве диагностики и рациональном использовании всего арсенала доступных терапевтических методов. Американское общество клинической онкологии (ASCO) декларирует, что обнаружение новых и улучшение имеющихся вариантов лечения имеют ключевое значение для онкологических больных; в данном контексте актуально рассмотрение и всестороннее изучение каждого нового метода, который обладает терапевтическим потенциалом в отношении онкологической патологии.

О разработке и терапевтическом применении противоопухолевых вакцин сегодня говорят на международном уровне. На Всемирном конгрессе онкологов, проходившем в г. Рио-де-Жанейро в 1998 г., создание противоопухолевых вакцин было названо одним из трех наиболее перспективных направлений развития онкологии.

В настоящее время в достаточной мере изучены механизмы противоопухолевого иммунитета, получены научные обоснования потенциальной эффективности вакцинолечения рака, определены пути создания вакцин и место последних в общей стратегии профилактики и лечения онкологических заболеваний. В нашей стране на базе Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии (ИЭПОР) им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины исследования, направленные на создание противоопухолевых вакцин, проводятся уже более 30 лет, а первые публикации, посвященные их разработке и результатам использования, появились еще в начале 1980-х годов. Исследования, направленные на создание и изучение отечественных противоопухолевых вакцин, активно продолжаются и сегодня, опубликованы научные данные, которые, по мнению отечественных ученых, свидетельствуют о перспективности их внедрения в клиническую практику.

Казалось бы, с учетом того, что около 50% онкологических больных в Украине погибают в течение года от момента установления диагноза, а вопрос обеспечения пациентов лекарственными средствами перед государством всегда стоит остро, возможность привлечения научных разработок и дополнительных терапевтических методов должна как минимум вызывать интерес. Однако не все так просто и однозначно...

Вопросы, связанные с разработкой и внедрением терапевтических противоопухолевых вакцин в клиническую практику стали ключевой темой дискуссии с участием ведущих украинских ученых, ответственных за их создание.



О значимости исследований, направленных на разработку противоопухолевых вакцин, а также реальных успехах и проблемах, с которыми ученые сталкиваются в данном контексте, нашему корреспонденту рассказал директор ИЭПОР им. Р.Е. Кавецкого, академик НАН Украины, доктор медицинских наук, профессор Василий Федорович Чехун.

Каковы научные предпосылки создания вакцин, предназначенных для лечения онкологической патологии?

— Идея создания противоопухолевых вакцин основана на представлении о возможности активизации

собственных защитных сил организма человека и направлении их на борьбу против злокачественного новообразования. Известно, что все необходимые факторы противораковой защиты заложены в природе иммунитета здорового человека от рождения. В то же время, происходящие опухоли из собственных клеток организма обуславливают относительно слабые отличия их антигенного состава, а значит, и слабую иммуногенность. Все антигены, ассоциирующиеся с возникновением опухолей, значительно уступают по своим иммуногенным свойствам антигенам бактерий и вирусов; многие молекулы, идентифицированные в качестве опухолевых антигенов, в норме экспрессируются клетками человека в период эмбриогенеза либо на разных стадиях клеточной дифференциации. Кроме того, в процессе развития опухоли происходит селекция клеток, способных наиболее эффективно противодействовать системе противоопухолевой защиты, что поддерживает выживание злокачественно трансформированных клеток и тем самым способствует формированию и выживанию наиболее агрессивных их клонов. Растущая опухоль, в свою очередь, способствует ускользанию злокачественных клеток от иммунного надзора, повышению их устойчивости к действию эффекторов клеточного иммунитета по мере увеличения массы опухоли, накоплению продуктов ее жизнедеятельности и распада, оказывая общее токсическое влияние на организм больного. К тому же при проведении терапии рака к указанным факторам добавляется иммунодепрессивный эффект традиционных методов лечения (лучевой, химиотерапии и др.).

Понимание того, что раковые клетки характеризуются наличием механизмов ускользания от иммунного надзора и повышением устойчивости к факторам иммунитета по мере роста опухоли, позволило сделать вывод, что иммунотерапия перспективна для применения в послеоперационном периоде как метод противорецидивного и антимагистатического лечения.

В чем, на ваш взгляд, заключаются основные причины недостаточной эффективности существующих методов лечения рака?

— Основной причиной ограниченной эффективности существующих методов лечения является высокая степень изменчивости злокачественных клеток, которые относительно легко адаптируются к действию повреждающих факторов. Пример тому — хорошо известное онкологам явление приобретенной резистентности новообразований к химиотерапии. В этом случае селекция опухолевых клеток под воздействием химиопрепаратов вначале приводит к значительному уменьшению размеров опухолевого очага, а впоследствии — к развитию рецидива, устойчивого к ранее применявшимся лекарственным средствам.

Кроме того, как уже было сказано выше, все стандартные методы лечения, в частности лучевая, химио-, а также хирургическая терапия, сопровождаются дополнительным угнетением иммунитета, в том числе способности организма противодействовать опухолевому росту. Онкологи сталкиваются со случаями развития у пациентов вторичных опухолей, спровоцированных ранее проведенным лечением (даже если оно оказалось весьма успешным), например появление злокачественных новообразований кожи нематастатического характера у пациентов, ранее получавших лучевую терапию по поводу рака грудной железы. Это обуславливает высокую актуальность поиска новых методов лечения, а также путей оптимизации уже существующих терапевтических схем.

В чем состоят основные принципы создания противоопухолевых вакцин? В чем особенность вакцины, производимой на базе ИЭПОР им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины?

— Поскольку цель иммунотерапии заключается в том, чтобы вызвать у пациента долговременную иммунную реакцию, подавляющую или сдерживающую развитие опухолевого роста, создание противоопухолевой вакцины подразумевает обеспечение ее специфичности, а также мер,

направленных на повышение иммуногенности. Так, усиление иммуногенности антигенов, ассоциированных с возникновением опухолей, достигается за счет добавления веществ бактериального, вирусного и другого происхождения, является лишь частью решения проблемы. Злокачественное новообразование характеризуется не только множественностью антигенного состава, но и высокой мутационной активностью, что приводит к постоянному изменению в процессе опухолевого роста спектра антигенов, экспрессируемых на поверхности клеток. Например, известно, что при раке кишечника у человека наблюдается около 11 тыс. нарушений генома, которые могут приводить к экспрессии аномальных или гиперэкспрессии индивидуальных клеточных антигенов. Понятно, что в связи с подобной изменчивостью и многочисленностью различных видов рака не может существовать единой унифицированной технологии приготовления вакцин. Сегодня используются аллогенные вакцины, содержащие набор наиболее характерных антигенов конкретного вида рака, ассоциирующихся с возникновением опухолей, однако первенство остается за аутологическими вакцинами, отличающимися уникальным антигенным составом.

На сегодняшний день аутовакцины, изготавливаемые индивидуально для каждого больного, признаны наиболее действенным средством специфической иммунотерапии онкологических заболеваний. Это полимодалные вакцины, содержащие весь спектр антигенов, присущих опухоли данного конкретного пациента (в том числе индивидуальные и стадийспецифические). Терапевтическое применение аутовакцин в наибольшей степени соответствует современной концепции персонализации терапии рака.

Эффективность аутовакцины, разработанной на базе ИЭПОР им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, связана прежде всего с выбором адьюванта, усиливающего иммунный ответ. Метод конструирования таких аутовакцин, которые содержат антигены опухолей, полученных в ходе хирургического вмешательства, предполагает их модификацию цитотоксическими лектинами — продуктами синтеза сапрофитной культуры *Bacillus subtilis* В-7025. Данный способ изготовления обеспечивает высокую специфичность и иммуногенность вакцин за счет использования в них модифицированных антигенов, ассоциированных с возникновением опухолей, и адьювантов бактериального происхождения соответственно.

Говоря об эффективности противораковых вакцин, следует отметить, что изначально их исследования были начаты как классические клинические испытания II фазы у больных с поздними стадиями опухолевого процесса, наличием резистентности к химиотерапии. С одной стороны, в таких исследованиях не удалось продемонстрировать всех возможностей противораковых вакцин, поскольку они более эффективны на ранних стадиях опухолевого процесса; с другой — была продемонстрирована перспективность их применения при ряде опухолей, плохо поддающихся лечению. Более поздние исследования показали, что терапия с применением аутовакцины наиболее эффективна у пациентов с нераспространенным опухолевым процессом (I-III стадии) после удаления первичной опухоли. Особая ценность таких вакцин состоит в том, что они высокоэффективны именно при агрессивных опухолях, проявляющих резистентность к другим медикаментозным методам. Сегодня доказано, что использование аутологических вакцин, модифицированных бактериальными лектинами, в комплексной терапии значительно увеличивает продолжительность жизни онкологических больных, нормализует иммунологические показатели и улучшает качество жизни пациентов.

С какими проблемами, касающимися внедрения данного метода, сталкиваетесь?

— Со своей стороны мы предприняли много усилий, направленных на то, чтобы информация о вакцинах была доступна и понятна специалистам-онкологам. МЗ Украины изданы и утверждены соответствующие методические рекомендации, в которых четко расписаны этапы изготовления вакцины, проверки ее качества, особенности хранения и терапевтического применения. Вакцины прошли процедуры, необходимые для легализации биотехнологических препаратов в нашей стране. Возможно, не в полной мере обеспечивается просветительская работа (в частности, проведение конференций), наблюдается дефицит монографий на соответствующую тематику. Вместе с тем доступны информационные брошюры для

специалистов, информация о вакцинах и результаты новых исследований регулярно публикуются в научных и медицинских изданиях.

Кроме того, осуществляются выездные семинары на базе областных онкологических диспансеров, на которых специалисты ИЭПОР им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины рассказывают о возможностях применения противоопухолевых вакцин, результатах клинических исследований; отвечают на вопросы врачей (данная инициатива продолжается второй год, к настоящему времени подобными семинарами охвачено более половины областей Украины). Нам бы хотелось понять, что именно сдерживает распространение вакцин, какие ключевые факторы мешают их внедрению в реальную клиническую практику? Что нам еще нужно сделать со своей стороны, чтобы облегчить данный процесс?

Существующая ситуация с вакцинами, похоже, в первую очередь связана с тем колоссальным разрывом, который существует сегодня между отечественной наукой и практикой. Внедрение научных разработок в реальную клиническую практику затруднено — необходимо отметить, что с данной проблемой сталкивается не только наш институт... В этом вопросе решающим фактором является поддержка со стороны государства, в том числе сознательные усилия, направленные на повышение авторитета отечественной науки.

Очевидно, что существует ряд сложностей сугубо организационного характера: например, требуется координация усилий начиная от хирурга, осуществляющего оперативное вмешательство, и заканчивая специалистами, участвующими в создании аутовакцины. Кроме того, широкое применение аутовакцин ограничивается достаточно сложной технологией изготовления, требующей наличия высококвалифицированного персонала и соответствующего оборудования (в связи с этим на сегодняшний день терапевтическая аутовакцина изготавливается исключительно на базе ИЭПОР им. Р.Е.Кавецкого НАН Украины на основе заключения договоров с медицинскими учреждениями). Однако на практике данные проблемы решаемы — в тех случаях, когда к нам обращаются за помощью. Немаловажно, что мы отработали и все механизмы, позволяющие обеспечить с юридической точки зрения обоснованность и законность применения аутовакцин. Формально для широкого внедрения метода действованы все рычаги, соблюдены все условия, но по каким-то причинам в широком масштабе метод пока не работает. Пациентами активно востребована данная разработка, но в 93% случаев они обращаются поздно. В то же время со стороны медицинских учреждений онкологического профиля заявки на изготовление вакцин практически не поступают. Возможно, необходимо изменение мировоззрения специалистов-онкологов, руководящих органов?

Определенный оптимизм внушает тот факт, что проблемы оптимизации отечественных научных исследований в области онкологии и внедрения уже существующих разработок получили поддержку со стороны президента НАМН Украины академика А.М. Сердюка. В свою очередь, мы открыты к сотрудничеству и рациональным предложениям и продолжаем прилагать все усилия к тому, чтобы специфическая иммунотерапия рака была доступна в нашей стране.



Об особенностях изготовления и клинического использования вакцин рассказал заместитель директора по научной работе ИЭПОР им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, доктор медицинских наук Григорий Платонович Потевня.

Каковы показания к применению и механизм действия аутологической противоопухолевой вакцины?

— В соответствии с основным показанием вакцина применяется в послеоперационном периоде (после удаления основной массы опухоли) как метод противорецидивного и антиметастатического лечения. При рассмотрении вопроса о назначении пациенту специфической иммунотерапии важно подтвердить, что новообразование, к которому создается вакцина, экспрессирует на своей поверхности опухольспецифические антигены. Противопоказаниями к использованию у больного специфической иммунотерапии являются тяжелые сопутствующие заболевания, патология иммунной системы, наличие аллергических реакций, флебитов, лейкопении (уровень лейкоцитов ниже 3000 мм³), лимфопении (уровень лимфоцитов ниже 20%).

Активация механизмов противоопухолевого иммунитета под воздействием аутовакцины осуществляется в повышении активности натуральных киллеров и специфических Т-лимфоцитов, влиянии на уровень комплементзависимых

цитотоксических антител; кроме того, отмечается общая активация иммунной системы: увеличивается пролиферативный индекс центральных (вилочковой железы) и периферических (лимфоузлов, селезенки) органов иммунной системы. Последнее указывает на вовлечение в иммунный процесс мононуклеарных фагоцитов с последующей стимуляцией лимфоидной ткани.

К сожалению, подавляющее большинство пациентов, которые обращаются к нам за помощью, как правило, получают сведения о вакцине не от врача, а из средств массовой информации; нередко такие больные находятся уже на терминальных стадиях заболевания. К сожалению, на поздних стадиях заболевания, когда масса опухоли уже велика, вакциноterapia обычно малоэффективна.

Фактором, определяющим действенность вакцинации, является размер опухоли: сегодня известно, каким является критическое соотношение между количеством опухолевых клеток и способных их уничтожить клеток иммунной системы. При опухолевой массе, превышающей это критическое соотношение, клинический эффект труднодостижим...

Расскажите о результатах клинических исследований при применении аутовакцины. При опухолях каких локализаций изучался данный метод лечения?

— Собран большой материал, подтверждающий эффективность применения вакцины при злокачественных заболеваниях с различными локализациями и стадиями процесса. К настоящему времени лечение с использованием вакцины получили свыше 3,5 тыс. пациентов.

На сегодняшний день проведены исследования, показывающие эффективность применения аутовакцины в комплексной терапии больных раком желудка (РЖ), легкого, грудной железы и колоректальным раком. Применение вакцины обеспечивает формирование иммунного ответа против клеток опухоли, нормализует иммунологические показатели, увеличивает продолжительность и повышает качество жизни больных.

Так, при комбинированном лечении пациентов с раком желудка применение аутовакцины повышает показатели общей 3-летней выживаемости на 30%. Показано, что включение вакцины в схему лечения РЖ целесообразно даже при наличии метастазов (T_{3,4}N_{1,3}M₀) (в адьювантном режиме в течение первого года после операции) и приводит к селективной гибели опухолевых клеток. Включение вакцины в комплексное лечение больных раком грудной железы улучшает течение послеоперационного периода, увеличивает 5-летнюю выживаемость на 17%, положительно влияет на иммунный и гормональный статус и усиливает функциональную активность лимфоцитов. Применение аутологической вакцины у пациентов с раком легкого как при плоскоклеточном, так и при других его формах, повышает показатели их 5-летней выживаемости на 34,4%, существенно улучшает качество их жизни. При комбинированном лечении больных колоректальным раком использование противоопухолевой вакцины улучшает общую и безрецидивную 5-летнюю выживаемость на 13,9 и 15,8% соответственно. При наличии метастазов при колоректальном раке (T_{3,4}N_{1,2}M₀) 5-летняя выживаемость под воздействием специфической иммунотерапии увеличивается на 10,5%. У пациентов с раком прямой кишки более выраженный эффект наблюдался при наличии метастазов (T_{3,4}N_{1,3}M₀): показатели общей 5-летней выживаемости повышались на 15,0%, безрецидивной — на 15,3%.

Очевидно, что применение аутовакцины не обеспечивает удовлетворительного результата в 100% случаев, ведь реакция больного на лечение во многом зависит от индивидуальных особенностей противоопухолевого иммунитета, которые могут значительно варьировать. В связи с этим результат применения вакцин не всегда является предсказуемым.

В настоящее время параллельно проводятся экспериментальные исследования вакцин второго и третьего поколений, обладающих более высоким иммуногенным потенциалом, совершенствуется способ их изготовления.

Как осуществляется на практике терапия с применением аутовакцины?

— Решение об использовании иммунотерапии аутовакциной должно быть принято пациентом или его родственниками до операции и озвучено лечащему врачу. Сама технология изготовления вакцины предполагает несколько стадий: Первая включает забор кусочка опухолевой ткани с последующим хранением при низких температурах, а именно: после завершения хирургического вмешательства из наиболее активного краевого участка удаленной опухоли выделяют кусочек ткани массой 3-5 г и помещают в стерильную чашку Петри. Если вакцина изготавливается в день операции, для обеспечения сохранности ткани достаточно температуры +4 °С; для более продолжительного хранения и транспортировки материал необходимо быстро заморозить

при температуре -18-19 °С. Материал сопровождают документами с указанием фамилии больного, развернутого диагноза и даты проведения операции.

Вторая — это создание самой вакцины. Вся работа по конструированию аутовакцины проводится в ИЭПОР в стерильных условиях. Технология изготовления предполагает гидролиз измельченной опухолевой ткани до пептидных компонентов, последующую очистку и фракционирование, что полностью исключает попадание в организм живых опухолевых клеток. Далее осуществляется модификация вакцины бактериальным лектином, полученным из культуральной жидкости *B. subtilis* B-7025 по специальной методике. Аутовакцина стандартизируется по содержанию белка и проходит проверку качества по ряду показателей. Готовую вакцину фасуют в 5 стерильных флаконов, соответствующим образом маркируют, хранят и транспортируют в замороженном виде (-18-20 °С). Препарат размораживают непосредственно перед введением пациенту. Вакцина не содержит консервантов, нетоксична, не вызывает аллергических реакций. В процессе клинического применения зарегистрированы побочные эффекты в виде незначительного повышения температуры тела, легко купируемого однократным приемом парацетамола; иногда отмечалась незначительная болезненность в месте введения.

Сроки первого введения аутовакцины определяются в зависимости от течения послеоперационного периода и назначения другого лечения. Как правило, вакциноterapia начинают на 10-14-й день после операции. Полный курс лечения состоит из 3 инъекций с интервалом 7 сут и 2 последующих ревакцинаций спустя 1 и 6 мес.

Вакцину вводят подкожно в три точки вдоль позвоночника в области лопатки (равномерно распределяют содержимое одного флакона в точки введения). При проведении пред- и послеоперационной лучевой или химиотерапии введение вакцины начинают спустя 18-21 день после окончания курсов (после восстановления функций иммунной системы). При наличии тяжелых осложнений в послеоперационном периоде вопрос о применении вакцины решается индивидуально, возможно смещение сроков иммунизации.

По словам отечественных ученых, в Украине разработано, научно доказано, утвержден Министерством здравоохранения и доступен для использования метод специфической иммунотерапии рака, добавление которого к стандартным терапевтическим схемам способно улучшить результаты лечения онкологических больных, но потенциал этого значимого научного достижения сегодня практически не используется. В чем же причины этого феномена? Возможно, следует вспомнить печальную тенденцию в нашем государстве и обществе недооценивать роль отечественной науки в целом и результаты ее деятельности в частности.

Очевидно, что сегодня научно-исследовательские учреждения вынуждены работать в условиях недостаточного финансирования, что порождает ряд различных проблем и, кроме того, дополнительно снижает авторитет отечественной науки. Однако профессионализм, уровень подготовки и результаты исследований украинских ученых известны далеко за пределами нашей страны. Мы же почему-то традиционно склонны с большим вниманием относиться к результатам зарубежных исследований, в то время как многие отечественные научные разработки остаются за пределами реальной практики либо успешно внедряются за рубежом, не попадая к украинскому потребителю. И до тех пор, пока сохраняется подобная ситуация, о гармоничном развитии отечественной науки говорить не приходится.

По словам ученых, еще несколько лет назад все права на создание аутологической противоопухолевой вакцины, разработанной на базе ИЭПОР им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, пыталась купить одна из крупных зарубежных компаний. Поскольку продажа патента предполагала, что данный метод лечения окажется недоступным для украинских пациентов, руководство Института отказалось от этого шага. И так, что же ждет эту отечественную разработку в будущем?

Каковы реальные перспективы и возможные пути широкого внедрения аутологических противоопухолевых вакцин в отечественную клиническую практику? Какие конкретные шаги должны быть предприняты с этой целью? Как организовать и оптимизировать профессиональную коммуникацию между отечественными учеными и практикующими врачами? С какими проблемами в контексте внедрения научных разработок в клиническую практику сталкиваются специалисты-онкологи в разных регионах нашей страны?

Подготовила Катерина Котенко