

## Резиденты «Сколково» представили разработки в области онкологии

*Современные прорывные биотехнологии не просто позволяют лечить болезни, к которым недавно невозможно было подступиться, они изменяют саму философию медицины, позволяют осуществить переход от стандартизованного лечения к персонализированной медицине. На XXVII Российском онкологическом конгрессе были представлены инновационные разработки резидентов биомедицинского кластера Фонда «Сколково» в области онкологии. На сегодняшний день кластер включает 650 проектов, которые различаются по направлениям, приоритетам и этапам развития. В ходе сессии были представлены некоторые из стартапов, разработчики рассказали о реализации, сложностях, достижениях и перспективах проектов.*

### Онкомаркер СА-62

Решающим фактором для выживания при злокачественных новообразованиях (ЗНО) остается раннее выявление заболевания. К сожалению, медицина на сегодняшний день не обладает всеми необходимыми для этого методиками, сказала директор Института персонализированной онкологии Марина Секачева (Сеченовский Университет, «Джейвис диагностикс», г. Москва). Хотя методы визуальной диагностики обладают

высокой чувствительностью, доказанной эффективностью в определении локализации опухоли, к их минусам относят высокую стоимость, сложность выполнения и интерпретации результатов, необходимость подготовки специалистов, невысокую доступность. Кроме того, из-за наличия ложноположительных результатов низка комплаентность к ним пациентов.

Ученые уже давно подбираются к технологиям диагностики на основании крови, ведь такой ана-

лиз был бы гораздо проще, чем компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Он доступен для пациентов, привлекает простотой взятия биоматериала, сужает воронку охвата скрининга, позволяя выявить группу высокого риска. Однако исследования в этом направлении характеризуют плохая история: не оправдали себя предпринимавшиеся ранее попытки, высока доля ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Да и спе-



## XXVII Российский онкологический конгресс

циалисты испытывают скепсис относительно полезности таких исследований.

К сожалению, пока что не удалось найти онкомаркеры, которые бы позволяли с высокой специфичностью определить наличие онкозаболевания. Предлагаемое данной группой разработчиков решение – *in vitro* диагностический тест ИХА-СА-62, позволяющий с высокой точностью выявить самые ранние бессимптомные стадии рака. Марина Секачева рассказала, как был найден онкомаркер СА-62 и каковы его диагностические характеристики при выявлении ранних эпителиальных раков.

По ее словам, маркер эпителиальных карцином СА-62 является мембранным N-гликопротеином эпителиально-мезенхимального перехода; N-гликопротеин находится на поверхностной мембране переродившихся эпителиальных клеток и попадает в кровоток с самого начала канцерогенеза, задолго до появления других тканеспецифичных маркеров. Так как гибель раковых клеток происходит преимущественно на инвазивных стадиях рака, внутренние тканеспецифичные маркеры, в том числе и ДНК-маркеры, не имеют возможности попасть в кровоток на ранних стадиях развития опухоли. В отличие от других тканеспецифичных маркеров, N-гликозидный онкомаркер СА-62 попадает в кровоток на самых ранних стадиях канцерогенеза.

Двойное слепое исследование показало, что чувствительность данного маркера хорошо подходит для скрининговых методов обнаружения рака практически всех локализаций (рис. 1). Однако слабое место методики в том, что маркер неспецифичен, он поднимается при любых эпителиальных ЗНО, что не позволяет клиницистам определить, даже если маркер повышен, где же все-таки искать опухоль и как ее быстрее обнаружить.

Выявление рака в настоящее время

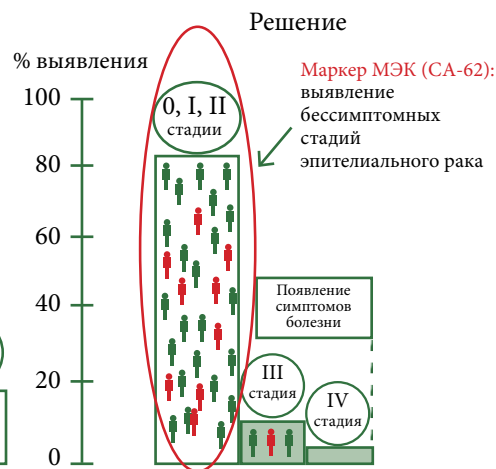


Рис. 1. Предлагаемое решение – *in vitro* диагностический тест ИХА-СА-62, позволяющий с высокой точностью выявить ранние бессимптомные стадии рака

Согласно выводам авторов проекта, возможности использования маркера СА-62 следующие: прескрининг для раннего выявления, дифференциальная диагностика в комплексе с КТ или МРТ – для выявления ЗНО и устранения ложноположительных заключений; мониторинг терапии – для оценки ответа опухоли на проводимое лечение; мониторинг в ремиссии – для выявления рецидивов. Ожидается апробация СА-62 в Клиническом центре Сеченовского Университета.

### Случай аденоплоскоклеточного рака в эпителиальной инклюзионной кисте влагалища

Доклад Евгения Гребенкина (UNIM, г. Москва) был не совсем об инновациях, скорее о новом опыте. Он рассказал об уникальном клиническом случае – аденоплоскоклеточном раке в эпителиальной инклюзионной кисте влагалища.

Женщина 50 лет поступила с жалобами на объемное пальпируемое образование в области влагалища, увеличивающееся в размерах. В анамнезе значительна проведенная 30 лет назад пункция парауретральной кисты и лабораторное исследование, которые не выявили особенно-

стей. На этот раз провели УЗИ органов малого таза, определив по передней стенке влагалища кистозное образование диаметром 65 мм с очаговым пристеночным компонентом. Был установлен окончательный диагноз: ВПЧ-ассоциированный аденоплоскоклеточный рак на фоне плоскоклеточного интраэпителиального поражения тяжелой степени (HSIL, плоскоклеточный рак *in situ*) в эпителиальной инклюзионной кисте влагалища. Как отметил эксперт, эпидемиология первичного рака влагалища составляет около 1,4% случаев рака органов женской половой системы с заболеваемостью 0,04% и уровнем смертности 0,02%. Аденоплоскоклеточный рак влагалища – исключительная редкая опухоль. С 1998 по 2018 годы из 124 пациентов с первичным раком влагалища в 3,2% случаев (4/124) выявлен аденоплоскоклеточный рак.

Более часто встречается и лучше изучен аденоплоскоклеточный рак шейки матки, ассоциированный с инфицированием вирусом папилломы человека 16-го и 18-го типов. Некоторые случаи аденоплоскоклеточного рака влагалища также связаны с онкогенными штаммами вируса папилломы человека, заключают ученые.

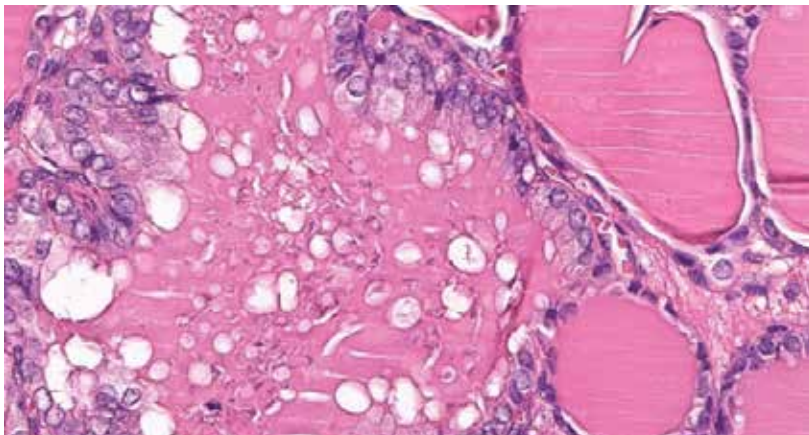


Рис. 2. NTRK-позитивная опухоль щитовидной железы

Информации на эту тему крайне мало. Впервые публикация о случае возникновения плоскоклеточного рака в инклюзионной кисте влагалища появилась в 2012 году. «Анализ доступной отечественной и зарубежной литературы позволяет констатировать, что представленный нами случай, вероятно, станет первым опубликованным случаем аденоплоскоклеточного рака в инклюзионной эпителиальной кисте влагалища», – заключил Евгений Гребенкин. Что касается лечения и прогноза, то, по его словам, клинические рекомендации Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network) отсутствуют. Патологию характеризует агрессивное клиническое течение, опухоль может давать отдаленные метастазы и в целом характеризуется неблагоприятным прогнозом.

#### **Морфологическая диагностика NTRK-позитивных солидных опухолей головы и шеи**

NTRK-позитивные опухоли – это та история, когда есть терапия, но сами опухоли настолько редкие, что не удается их изучить до конца, накопить данные о характерной для них морфологической структуре. Один из стартапов посвящен как раз морфологической диагностике

NTRK-позитивных солидных опухолей головы и шеи. Как пояснила Нина Швед (UNIM, г. Москва), это касается и опухолей щитовидной железы: «Мы знали, что она точно существует, но не знали, как выглядит эта опухоль, при том что папиллярный рак щитовидной железы – достаточно частая форма».

У лаборатории гистологии и иммуногистохимии UNIM уже имелись опыт работы с ядрами клеток других опухолей, практика выявления NTRK-мутаций и специально разработанный протокол под другие транслокации. Это навело на мысль попробовать поискать аналогичные изменения в щитовидной железе, выявить особенности, связанные именно с коллоидом, то есть с гомогенной эозинофильной жидкостью, которая находится в железистых структурах.

Решение, как говорит Нина Швед, оказалось правильным. Из большой группы (более 100 пациентов Московской городской онкологической больницы № 62) была сделана выборка опухолей щитовидной железы, которые отличались наличием коллоида, то есть образованием вакуолей. Оказалось, что в случаях, когда NTRK был позитивным, а мутация выявлялась, по периферии клеток коллоид отделялся не просто пузырьками, а образо-

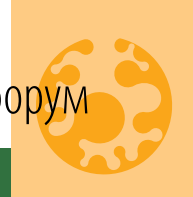
вывал каплевидные структуры. При окрашивании антителами pan-TRK было выявлено яркое окрашивание цитоплазмы, что свидетельствовало, что это была NTRK-позитивная опухоль (рис. 2). Это подтвердил затем и тест Foundation One. Пациент получил лечение.

#### **Морфологическая и иммуногистохимическая валидация персонализированной биологической *in vivo* платформы немелкоклеточного рака легкого человека**

Проект «Морфологическая и иммуногистохимическая валидация персонализированной биологической *in vitro* платформы немелкоклеточного рака легкого человека» представила Анна Епишкина (UNIM, г. Москва). Согласно данным международных исследований, которые она привела, рак легкого является распространенной нозологией среди онкологических пациентов. Известно, что немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет 85% всех форм рака легкого, лишь 20% пациентов с данной формой показывают пятилетнюю выживаемость.

Цели проведенного компанией исследования – это иммуноморфологическая валидация ксенографтной *in vivo* модели НМРЛ (рис. 3) и изучение противоопухолевого действия нового соединения пиридинкарбоновой кислоты на *in vivo* модели НМРЛ. Выводы, которыми поделилась Анна Епишкина, следующие: опухоль, развивающаяся в организме мышей, сохраняет морфологические и иммуногистохимические черты исходной опухоли пациента. Соединение дигидроакридина из группы производных пиридинкарбоновых кислот ЛХТ-17-19 при интравенальном внутривенном введении продемонстрировало противоопухолевую активность на валидированной ксенографтной модели EGFR-экспрессиру-





## XXVII Российский онкологический конгресс



Рис. 3. Этапы создания ксенографтной модели

ющего рака легкого. ЛХТ-17-19 подавляет рост опухолевого узла, повышает выживаемость животных с НМРЛ и ограничивает метастатический процесс при данном виде опухоли.

### Отечественные реагенты для получения CAR-T-лимфоцитов, NK-клеток, дендритных клеток (DC) для терапии онкозаболеваний

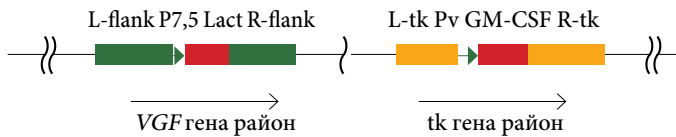
О разработке и производстве отечественных реагентов для получения CAR-T-лимфоцитов, NK-клеток, дендритных клеток (DC) для терапии онкологических заболеваний рассказала Наталья Лобкаева (ООО «Сайт-СторЛаб», г. Москва). Группой создана SCI-STORE – платформа получения отечественных реагентов и биокомпонентов для инновационных медицинских изделий, биомедицинских клеточных продуктов, регенеративной медицины, клеточных технологий. В этой области имеются оборудование и ассортимент реагентов, сообщила она, но в основном зарубежного происхождения и со сложной процедурой оформления заказов. Авторы проекта, проделав большую работу, создали собственные генетические

конструкции, которые позволяют довольно быстро получать новые управляющие белки, и при этом их можно использовать при разработке биомедицинских клеточных продуктов. «Таким образом, мы с вами оказываемся в области аддитивных клеточных терапий, где можно, используя новые клеточные технологии, изолировать собственные клетки организма, активировать их, придавая им противоопухолевый ответ, и вводить обратно для борьбы с онкологическими клетками», – сказала Наталья Лобкаева. Она отметила, что предлагаемое решение – полностью корпоративное, своего рода набор «Сделай сам», позволяющий получить CAR-T-клетки, которые несут на своей поверхности химерный антигенный рецептор и которые показали свою эффективность в применении при ряде рефрактерных, рецидивирующих форм гематологических онкозаболеваний.

### Онколитический вирус VV-GMC-Lact

В настоящее время используется большое количество различных вирусов для разработки на их основе противоопухолевых

препаратов. Однако таких зарегистрированных и одобренных препаратов пока единицы. Не исключено, что вскоре этот небольшой список пополнится лекарственным препаратом на основе рекомбинантного штамма VV-GMCSF-Lact вируса осповакцины. Как рассказал Владимир Рихтер (Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения РАН, компания «Онкостар», г. Новосибирск), группе разработчиков удалось выделить онколитический вирус VV-GMC-Lact и пройти с ним путь от разработки до клинических исследований (рис. 4). Лекарственный препарат на основе рекомбинантного штамма VV-GMCSF-Lact вируса осповакцины был рекомендован для клинических исследований в качестве терапевтического средства для лечения рака молочной железы. Это первый в России лекарственный препарат на основе рекомбинантного онколитического вируса, рекомендованный для клинических исследований, подчеркнул эксперт. По его словам, в 2021 году удалось получить от Минздрава России разрешение на их проведение. В клиничес-



**Делеции:** гены вирусной тимидинкиназы (**tk**) и ростового фактора (**VGF**)

**Инсерции:** гены **GM-CSF** человека и онкотоксического белка лактапина (**Lact**)

**VV-GMCSF-Lact** аттенуирован по сравнению с исходным штаммом Л-ИВП более чем в 100 раз

**VV-GMCSF-Lact** депонирован в Государственной коллекции возбудителей вирусных инфекций и риккетсиозов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», кол. № V-688

Рис. 4. Рекомбинантный штамм VV-GMCSF-Lact вируса осповакцины

ких испытаниях по протоколу Oncolact2020 сейчас участвуют несколько клинических центров. Их цель – оценить безопасность, переносимость и фармакокинетические параметры лекарственного препарата на основе рекомбинантного штамма VV-GMCSF-Lact вируса осповакцины у пациенток с рецидивирующим/рефрактерным метастатическим раком молочной железы в последовательных когортах с эскалацией дозы при однократном и многократном введении.

Что дальше? Владимир Рихтер очень надеется, что уже в 2024 году получится приступить к клиническим испытаниям вируса на опухолях головного мозга. Дело в том, что вирусный препарат показал высокую цитотоксическую активность на культурах клеток опухолей головного мозга различной степени злокачественности (клеточные линии глиобластомы человека и культуры клеток глиом, полученные от пациентов) *in vitro*. Продемонстрирована высокая противоопухолевая эффективность вируса в отношении глиом животных (мыши и крысы) и человека *in vivo*.

### Малоинвазивная лазерная гипертермия внутримозговых злокачественных опухолей

С 2007 года почти одновременно в США и России стали развиваться методы стереотаксической лазерной гипертермии (в России

они получили название MILN – miniinvasive hyperthermia). Это малоинвазивный хирургический метод: в опухоль вводится оптоволоконный проводник, который снабжен охлаждающим наконечником, – для того, чтобы исходящая лазерная энергия не концентрировалась сразу у выхода, не происходил неконтролируемый рост температуры. Дозированная энергия в подобранных параметрах мощности и экспозиции облучения приводит к коагуляции объема опухоли эллипсоидной формы диаметром 10–12 мм. Повышение температуры происходит за счет взаимодействия лазерного света с молекулами-поглотителями (вода и гемоглобин) и трансформации световой энергии в тепловую. Для контроля используется термодатчик, имплантируемый на время операции на границе с функционально важной областью мозга.

В те годы методика из-за ряда противопоказаний и ограничений, а главное – в силу слишком высокой стоимости не получила широкого распространения. «Развитие данной технологии тормозилось. Хотя она очень интересна тем, что можно ввести тонкое волокно, нагреть опухоль и убрать ее», – рассказал Олег Острейко (ООО «Нейролайт Технологии», г. Санкт-Петербург). Тем не менее исследования в этом направлении про-

должились. Подход российских специалистов принципиально отличался от подхода американских коллег: «Мы пошли по пути того, что рассчитали объем нагреваемой ткани в зависимости от дозы энергии, которую подводим в опухоль. Мы отработали, учитывая эмпирически имеющийся мировой опыт, параметры лазерной энергии, дозы, которые можем безопасно подвести в опухоль. Мы стали делить опухоль на несколько эллипсоидов, и каждую зону нагреваем отдельно, чтобы исключить травмы». Операция происходит в щадящем режиме, не вызывает стресса в самой опухолевой ткани, не приводит к неблагоприятным реакциям в окружающих тканях мозга. Именно эта усовершенствованная технология – малоинвазивная лазерная гипертермия внутримозговых злокачественных опухолей – и была представлена на конгрессе. Как пояснил Олег Острейко, такая операция наиболее эффективна на ранней стадии продолженного роста опухоли, когда повторная трепанация нецелесообразна в связи с небольшими размерами опухоли, глубокой ее локализацией или когда повторное облучение невозможно из-за риска радионекроза, а первая линия химиотерапии уже не работает (рис. 5). По словам эксперта, опыт 50 операций методом лазерной циторедуктивной гипертермии продемонстрировал хорошую переносимость больными, безопасность и эффективность в комплексном лечении злокачественных внутримозговых опухолей. В группе больных с локальными рецидивами глиобластом использование лазерной гипертермии увеличило выживаемость в сравнении с историческим показателем (14 месяцев против 26).

По мнению исследователей, лазерная гипертермия является хорошим инструментом в ком-



## XXVII Российский онкологический конгресс



- Лазерная циторедуктивная операция наиболее эффективна на ранней стадии продолженного роста опухоли, когда повторная трепанация черепа нецелесообразна в связи с небольшими размерами опухолевого узла, глубокой его локализацией или когда повторное облучение еще невозможно из-за риска радионекроза.
- Первая линия химиотерапии уже не работает.

Рис. 5. Малоинвазивная (стереотаксическая) лазерная гипертермия (MILN) рецидивных глиобластом

плексном лечении злокачественных опухолей головного мозга, и ее своевременное использование создает предпосылки для улучшения результатов лечения. Резорбция опухолевой ткани уменьшает давление на окружающие ткани мозга и способствует нормализации внутричерепного давления. Гипертермия опухоли, исходящая изнутри опухоли наружу, сохраняет защитный барьер между мозгом и опухолью. После операции MILN наблюдается сохранение функционального состояния больного по шкале KPS, характерны активизация в день операции и быстрая выписка из стационара. Есть возможность персонализации лечения, повышается эффективность химиотерапии и радиохирургии. «Мы стремимся к тому, чтобы обсудить вопрос о включении данной методики лечения локального рецидива злокачественных опухолей в стандарты лечения», – сказал Олег Острейко.

### Искусственный интеллект для выявления ранних признаков рака кишечника

Внедрение искусственного интеллекта (ИИ) в медицинские процессы, диагностику заболеваний стремительно набирает силу. О проекте, предусматривающем применение ИИ для выявления

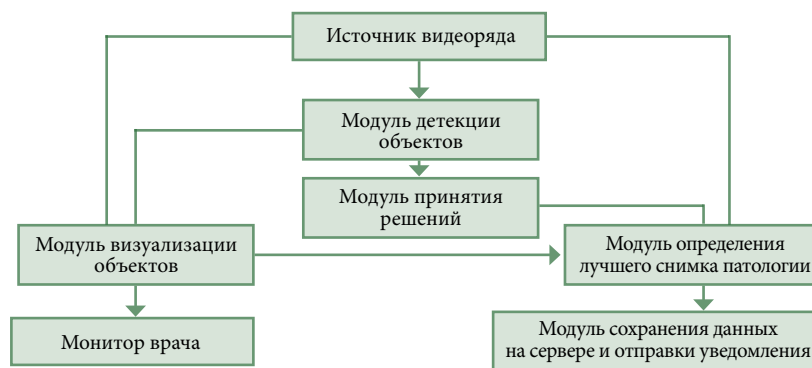


Рис. 6. Алгоритм работы программы

ранних признаков рака кишечника, рассказал Евгений Алханов (ООО «ЭВАЛАБ», г. Челябинск). Как он пояснил, выбор нозологии обусловлен ее распространенностью: колоректальный рак занимает третье место в мире по заболеваемости (1,93 млн случаев в год) и второе по смертности (935 тыс. смертей в год). Ожидается, что к 2040 году количество случаев вырастет на 4%. Рак кишечника входит в список социально значимых заболеваний Минздрава РФ.

Авторы проекта предлагают свое решение – встраиваемый в эндоскопическую стойку модуль с нейронной сетью (СППВР), который помогает врачам во время колоноскопии выявлять ранние признаки рака кишечника. Он

компактный и универсальный, совместим с любым эндоскопическим оборудованием (при наличии цифрового выхода) (рис. 6). Модуль с нейронной сетью обладает такими функциями, как детекция новообразований с помощью ИИ, работа в режиме реального времени, параметризация (тип, размер, злокачественность, классификация), предположительный диагноз, формирование протокола обследования. Лучшая версия модели имеет такие метрики: точность – 88%, чувствительность – 85%, специфичность – 92%. Вот почему авторы проекта считают, что, несмотря на наличие зарубежных конкурентов, их разработка займет достойное место на рынке. 🤖