



Профессор А.М. ГАРИН: «Представления о происхождении рака кардинально изменились в связи с революционным развитием молекулярной биологии»



Данные Всемирной организации здравоохранения неутешительны: прогнозируется дальнейший рост онкологических заболеваний – до 22 млн человек в течение ближайших 20 лет. В связи с этим глобальными задачами онкологии являются снижение смертности, выход на качественно новый уровень терапии, улучшение качества жизни пациентов. И уже сегодня решению этих задач способствуют достижения молекулярной биологии, возможности таргетной терапии. Об этом и многом другом – в интервью с Августом Михайловичем ГАРИНЫМ, д.м.н., главным научным сотрудником отделения клинической фармакологии и химиотерапии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина.

– Август Михайлович, с какими факторами ассоциирован канцерогенез?

– Сегодня для ученых и клиницистов очевидно, что онкологическая проблема ассоциирована прежде всего с возрастом. То есть чем больше продолжительность жизни, тем выше вероятность развития канцерогенеза.

– Последнее время мы все чаще слышим, что «рак значительно помолодел». Есть ли статистические данные, подтверждающие рост заболеваемости среди детей?

– Статистика не дает нам повода говорить о том, что «рак помолодел». Я бы сказал более категорично: это

неправда. В России число больных детей от 0 до 15 лет составляет 0,52% всех онкологических больных. За рубежом, главным образом в странах Европы и Северной Америки, количество зарегистрированных детей с солидными опухолями не превышает 2%. В России показатель меньше. Более низкие цифры связаны, в частности, с погрешностями учета пациентов, свойственными большинству стран с населением свыше 100 млн человек.

– В 2014 г. Всемирная организация здравоохранения вновь обратила внимание общественности на неуклонный, даже резкий рост числа больных раком в мире.

Означает ли это еще большее увеличение распространенности онкологических патологий?

– Действительно, из года в год выявляют рост частоты раковых заболеваний в развивающихся странах и стабильно высокие показатели заболеваемости в развитых государствах. Например, в 2012 г. в мире было зарегистрировано около 14 млн новых случаев заболевания. По мнению аналитиков Международного противоракового союза, высока вероятность, что в ближайшие 20 лет этот показатель увеличится на 57%, достигнув отметки 22 млн. Соответственно можно ожидать и увеличение показателя смертности – с 8 до 13 млн.



Актуальное интервью

– **Правомерно ли на основании таких высоких показателей распространенности и роста онкологических заболеваний говорить о высоких показателях смертности от этих заболеваний?**

– В отношении прогноза смертности не все так прямолинейно. Например, в США уровень фатальных исходов снижается, что отражается в ежегодных отчетах по онкологии. Хотя, конечно, абсолютные показатели смертности от рака в этой стране высоки: в 2012 г. умерло 577 190 человек. Стандартизованные показатели смертности с 1990 г. у мужчин снизились на 22,9%, у женщин на 15,3%¹. В 1975–1977 гг. 50% онкологических больных не имели рецидивов свыше пяти лет, в 1999–2005 гг. этот показатель составил 67%. За 40 лет число выживших, а точнее, излеченных от рака увеличилось в четыре раза и достигло 12 млн. Пятилетняя выживаемость превысила 80% при раке молочной железы, раке предстательной железы, герминогенных опухолях, раке щитовидной железы, раке эндометрия, раке мочевого пузыря, меланоме, лимфоме Ходжкина².

– **Какими данными мы располагаем по России?**

– В России в 2010 г. было зарегистрировано 517 000 новых случаев рака. По основным видам рака показатели следующие: 290 000 больных умерло от рака легкого (27,8% всех умерших от рака мужчин и 6,5% женщин), от рака желудка – 34 400 (10 и 13,3% соответственно), от рака толстой кишки – 38 200 (13 и 15,7% соответственно). Зафиксировано 23 500 случаев смерти от рака молочной железы, что составило 20% всех солидных опухолей и 17,3% всех видов рака.

– **Существуют ли статистические расчеты, которые могли бы показать, насколько современная**

медицина продвинулась вперед в борьбе против рака?

– Ежегодное соотношение умерших и вновь зарегистрированных больных с одинаковой формой опухоли в разных странах – это своеобразный критерий эффективности борьбы против рака. Приведу показатели относительно упомянутых форм по России, США и Японии.

Раком легкого в России в 2009 г. заболело 57 050 человек, умерло 51 430. Следовательно, соотношение умерших и заболевших 0,9. В 2011 г. рак легкого в США был диагностирован у 222 000 пациентов, зафиксировано 157 000 летальных исходов, соотношение 0,72. В Японии 93 400 заболевших, 70 260 умерших, соотношение 0,75.

Раком желудка в России в 2008 г. заболело 40 600 человек, умерло 36 100. Соотношение 0,88. В США в 2011 г. было зарегистрировано 21 500 новых случаев, летальных исходов 10 300. Соотношение 0,47. В Японии в 2011 г. заболело 117 300 человек, умерло 49 800. Соотношение 0,42.

Рак толстой кишки в России в 2008 г. был впервые диагностирован у 55 700 больных. Зарегистрировано 39 900 смертельных случаев. Соотношение 0,71. В США в 2012 г. эти показатели составили соответственно 143 500, 57 000, 0,35; в Японии в 2011 г. – 109 100, 45 700, 0,41. Рак молочной железы в России в 2008 г. впервые диагностирован у 52 000 женщин, летальных исходов 23 000, соотношение 0,44. В США в 2011 г. эти показатели составили 230 500, 39 500, 0,15, в Японии – 56 300, 12 700, 0,22.

– **По данным Всемирной организации здравоохранения, свыше 60% новых случаев заболевания раком зарегистрировано в странах Африки, Азии и Центральной и Южной Америки. На эти регионы приходится 70% всех случаев**

смерти от рака. Имеются ли данные о генетических различиях в эпидемиологической картине онкологических заболеваний?

– Аналитические сводки Международного агентства исследования проблем рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) выявляют различия между регионами по некоторым видам рака. Так, в отличие от Европы в Азии гепатоцеллюлярный рак регистрируется в пять раз чаще, в Африке – в три раза чаще; рак желудка в Юго-Восточной Азии и Западно-Тихоокеанском регионе – в шесть раз чаще, в Южной Америке – в три раза чаще. Частота рака шейки матки в африканских странах превышает в пять раз аналогичный показатель в США, в Юго-Восточной Азии – в четыре раза.

– **Какова ситуация в России?**

– Если сравнивать Россию с рядом европейских стран по так называемым стандартизованным показателям заболеваемости всеми формами рака, то число заболевших (в расчете на 100 000 населения) у нас меньше, но стандартизованные показатели смертности от всех форм рака выше. Основная причина такого различия заключается в поздней диагностике.

Напомню, что, когда в СССР создавались онкологические службы, предполагалось, что диспансеры, работающие в каждой из областей, будут активно выявлять пациентов с опухолями на ранней стадии. На деле эти учреждения стали выполнять функции больниц по оказанию хирургической, лучевой и лекарственной помощи людям, самостоятельно обратившимся в общую медицинскую сеть, как правило, уже с распространенным опухолевым процессом.

– **Какие факторы и с какой степенью достоверности влияют на запуск канцерогенеза в организме человека?**

Онкология

¹ Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013 // CA Cancer J. Clin. 2013. Vol. 63. № 1. P. 11–30.

² De Moor J.S., Mariotto A.B., Parry C. et al. Cancer survivors in the United States: prevalence across the survivorship trajectory and implications for care // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2013. Vol. 22. № 4. P. 561–570.



Актуальное интервью

Онкология

– Иными словами, возможна ли профилактика рака? Возможна. Курение – важнейший фактор риска. 30% всех онкологических смертей связано с солидными опухолями, индуцированными табаком. К такому достоверно можно отнести рак легкого, мочевого пузыря, поджелудочной железы, опухоли головы и шеи и другие новообразования. В составе табачного дыма содержится 55 химических веществ, обладающих канцерогенным эффектом. Это ароматические углеводороды, нитрозамины, различные органические и неорганические компоненты, гетероциклические амины.

Пропаганда против курения должна стать первоочередной задачей онкологических служб. Выигрывают даже те, кто бросает курить, имея 10–15-летний стаж никотинового рабства. Как показывает опыт скандинавских стран, отказ от курения достоверно уменьшает заболеваемость многими формами рака. Приведу американскую статистику за 2010 г.: каждая пятая смерть обусловлена этой вредной привычкой, 30% всех онкологических смертей причинно связаны с курением, в том числе 90% смертей от рака легкого. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США (Center for Disease Control and Prevention, CDC) 2012 г., 22% американцев и 17% американок продолжают курить. Это примерно 45,3 млн человек. Хотя число курильщиков за последние пять лет уменьшилось на 3 млн.

– В 2008 г. немецкому ученому Харальду цур Хаузену была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине за открытие вирусов папилломы человека, вызывающих рак шейки матки. Насколько перспективны исследования развития рака на фоне инфекций?

– От 15 до 30% форм опухолей ассоциировано с инфекционной

этиологией. Известны три главных механизма инфекционной индукции опухолей. Во-первых, вирусы непосредственно участвуют в активации клеточных онкогенов или инактивации супрессорных генов. Во-вторых, человеческий вирус иммунодефицита ослабляет распознавание инфицированных или трансформированных клеток иммунной системой. Отсюда такие формы, как саркома Капоши, лимфомы мозга. И наконец, в-третьих, хроническое воспаление и персистирующая инфекция могут привести к повреждению белков, мембран и инициировать канцерогенез.

Онкогенными свойствами обладают вирусы гепатита В. Была создана профилактическая вакцина, которая одновременно уменьшает заболеваемость гепатоцеллюлярным раком. Вирус гепатита С также индуцирует опухолевое поражение печени, но вакцины против него нет.

Вирусы папилломы человека (ВПЧ) типов 16, 18, 31, 35 и 39 онкогенны для развития аногенитального рака и некоторых опухолей верхних дыхательных путей. Уже имеются вакцины, инъекция которых позволяет по крайней мере на несколько лет свести к нулю риск заражения определенными типами ВПЧ. Такие вакцины можно считать эффективным средством для предотвращения возникновения рака шейки матки, анального рака и других опухолей. Герпес-вирус Эпштейна – Барр причастен к развитию рака носоглотки, лимфомы Беркитта, лимфомы Ходжкина. И наконец, ретровирус Т-клеточного лейкоза человека индуцирует лейкогенез.

Известны опухоли, имеющие этиологическую связь с персистирующей инфекцией паразитов. Возбудитель бильгарциоза (*Shistosoma haematobium*) приводит к развитию плоскоклеточного рака мочевого пузыря. Им часто заражаются курьезники в загрязненных водо-

емах Ближнего Востока. В генезе холангиоцеллюлярного рака установлена роль гельминтов – паразитических плоских червей рода *Opisthorchis*, заражение которыми происходит при употреблении сырой рыбы.

– Насколько эффективна и оправдана скрининговая диагностика рака?

– Рак можно предотвращать, выявляя при скрининге предопухольные состояния молочной железы, шейки матки и толстой кишки. В США, например, в результате скрининга ежегодно выявляют 65000 больных с предраком молочной железы, у которых органосохраняющие операции и антиэстрогены способствуют 100%-ной профилактике рака этого органа. Аналогичная ситуация при скрининге рака шейки матки. Цервикальная неоплазия (CIN III) встречается в США чаще, чем рак шейки матки: 70/100000 и 8,1/100000 соответственно. Конизация шейки матки у пациенток с CIN III надежно предотвращает развитие рака, уменьшает частоту заболеваемости раком шейки матки до 2–3/100000. Полипозы в толстой кишке, выявленные при скрининге, хорошо контролируются малыми объемами хирургических вмешательств, прерывающих канцерогенез на ранних этапах. Помимо предопухольных процессов скрининг позволяет выявлять рак на ранней стадии, снижает на 50% показатели смертности и значительно улучшает отдаленные результаты лечения рака толстой кишки³.

– Что сегодня известно о канцерогенезе?

– В течение последних 30 лет представления о происхождении рака кардинально изменились в связи с революционным развитием молекулярной биологии. Рак развивается вследствие наруше-

³ Schoen R.E., Pinsky P.F., Weissfeld J.L. et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. № 25. P. 2345–2357.



Актуальное интервью

ний клеточного генома. Канцерогенез – многошаговый процесс, исчисляемый десятками лет до манифестации. Часть мутаций, повреждающих геном, так называемые драйверовские мутации, способны взломать, исказить свойства и поведение нормальных клеток, трансформировать их в опухолевые. Ассоциированные с опухолями гены делятся на три группы: онкогены, супрессорные гены и гены, ответственные за ремонт ДНК и стабильность генома. Мутированные онкогены секретируют белки, обуславливающие нерегулируемую хаотичную пролиферацию клеток, нарушение их дифференцировки, расстройства межклеточных контактов и ангиогенеза в создаваемых опухолевых структурах. Эти дефектные гены и являются основными мишенями нового поколения лекарственного противоопухолевого лечения – таргетной терапии.

В течение жизни в организме осуществляется 10^{16} клеточных удвоений. Относительная редкость рака (14 млн человек) в сравнении с миллиардным населением земного шара объясняется барьерной защитой клеточного генома супрессорными и репарирующими ДНК-генами. Мутации этих генов индуцируют опухолевую трансформацию только в 10^{-6} . Супрессорные гены в норме регулируют пролиферацию клеток, стимулируют гибель дефектных генов (апоптоз), задерживают митотические циклы при клеточных нарушениях. Однако эти гены сами могут стать мишенями драйверовских мутаций, приводящих к инактивации одной или двух аллелей. Нередки мутационные повреждения p53 (в 50% форм опухолей) и RB1 (при ретинобластомах, остеосаркомах, мелкоклеточном раке легкого, раке молочной железы, раке мочевого пузыря). Среди прочих супрессорных генов возможны онкогенные мутации NF1 и 2 (саркомы, менигиомы, глиомы), PTEN (рак тела матки, простаты, молочной железы, щитовидной железы, рак под-

желудочной железы и рак толстой кишки), LKB1 (немелкоклеточный рак). К сожалению, успехи таргетной терапии, направленной против дефектных супрессоров, скромны. Третий класс раково-ассоциированных генов отвечает за репарацию мутационных дефектов ДНК. Эти гены поддерживают геномную и хромосомальную стабильность. Мутации этих генов встречаются при раке толстой кишки, гинекологическом раке, опухолях мозга и других новообразованиях.

– Таргетная терапия открыла новую эру в лечении онкологических заболеваний. Немногим более 14 лет назад был разработан первый принципиально новый препарат. Наконец исполнился мечта основоположника химиотерапии Пауля Эрлиха о «магической пуле» – целенаправленной доставке медикаментозного средства в пораженный орган. В какой степени таргетные препараты включены в клинические протоколы?

– Таргетная терапия располагает несколькими классами лекарственных препаратов: моноклональные антитела, гибридные белки, малые молекулы – тирозинкиназные ингибиторы, прерывающие сигнальные пролиферативные каскады в ядрах клеток. В настоящее время в международном лекарственном арсенале насчитывается 32 препарата для таргетной терапии. Они нацелены против мутированных генов и применяются при лечении метастатических форм солидных опухолей и системных гематологических новообразований. Это трастузумаб, лапатиниб, эверолимус, пертузумаб, бевацизумаб – при раке молочной железы; цетуксимаб, панитумумаб, бевацизумаб, афлиберцепт, регорафениб – при раке толстой кишки, сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб, темсиролимус, бевацизумаб – при раке почки; цетуксимаб – при опухолях головы и шеи; вандетаниб – при раке щитовидной железы; бевацизумаб, кризотиниб, gefити-

ниб – при немелкоклеточном раке легкого; трастузумаб – при раке желудка; эрлотиниб – при раке поджелудочной железы, сорафениб – при гепатоцеллюлярном раке; иматиниб, эверолимус, сунитиниб, пазопаниб – при саркомах мягких тканей; иматиниб, сунитиниб – при меланоме; вемурафениб – при гастроинтестинальных опухолях; висмодегид – при базальноклеточном раке кожи; эверолимус и бевацизумаб – при опухолях мозга; иматиниб, босутиниб, дазатиниб, нилотиниб – при хроническом миелоидном лейкозе; иматиниб, дазатиниб – при остром лимфобластном лейкозе. Это далеко не полный перечень лекарственных средств. Таргетная терапия против сигнальных путей мутированных онкогенов продлевает жизнь больным с распространенными опухолями и контролирует их симптоматику.

– Какие цели и задачи предстоит решать?

– Начало XXI в. ознаменовалось полным описанием клеточного генома различных опухолей. Многие генные мишени ждут новых таргетных препаратов. Но, как известно, для клеточных геномов опухолей характерны не единичные мутационные дефекты, а нарушения многих генов. Например, при немелкоклеточном раке легкого в 60–70% клеток обнаруживается десять и более драйверовских мутаций. Их многообразие делает лекарственные средства, нацеленные на одну или две мишени, неэффективными. Поэтому будущее за мультитаргетными препаратами или комбинациями трех или более таргетных лекарственных препаратов.

Следует особо подчеркнуть, что в ближайшем будущем станет реальностью превращение метастатических онкологических болезней в хронические, длительно текущие заболевания. «Попадание в яблоčko» уже продемонстрировано при таких новообразованиях, как хронический миелолейкоз или гастроинтестинальные опухоли. ☺

Онкология