

НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова,
С.-Петербург

СПОРНЫЕ АСПЕКТЫ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ ОНКОЛОГИИ

Е.Н. Имянитов

*В работе обсуждаются
спорные аспекты
современной онкологии, в
частности, роль
нарушений иммунной
системы в опухолевой
прогрессии, представления
о дормантных («спящих») и
стволовых клетках
новообразований,
проблема
внутриопухолевой
гетерогенности
мутационных событий, а
также сведения о
самопроизвольном регрессе
неоплазм.*

Иммунитет и опухолевый рост

Предположения о роли нарушений систем иммунной защиты в патогенезе опухолевой прогрессии стали формироваться одновременно с зарождением иммунологии. В целом, параллели между инфекционной патологией и процессом злокачественной трансформации проводятся достаточно часто. Например, самое главное прикладное направление экспериментальной онкологии – разработка «лекарства против рака» – руководствуется поиском биологических «мишеней», т.е. концепцией, сформулированной Паулем Эрлихом в рамках борьбы с микроорганизмами. Такой же логике подчиняются представления о роли иммунитета: интуитивно подразумевается, что процесс развития опухоли, как и процесс инфекции, в обязательном порядке включает «ускользание» патологических агентов (опухолевых клеток или микробов) из-под иммунного контроля. Формирование иммунологической теории рака принято связывать с F. Burnet и L. Thomas, которые опубликовали основополагающие работы на эту тему в конце 1950-х гг. [76].

Несмотря на элегантность и интуитивную правдоподобность этой гипотезы, экспериментальные данные скорее опровергали, нежели поддерживали представления о патологии иммунитета при раке. Например, в 1974 г. O. Stutman представил результаты экспериментов, выполненных на т.н. «голых» мышах – животных, у которых отсутствует тимус и, следовательно, способность полноценно генерировать Т-лимфоциты [81]. У бестимусных грызунов, привлечённых к эксперименту, была утрачена способность отторгать трансплантируемые ткани. Тем не менее, применение канцерогена 3-метилхолантрена не сопровождалось увеличением количества индуцированных опухолей или уменьшением продолжительности латентного периода по сравнению с контрольными животными. Не менее убедительные данные были получены в ходе эпидемиологических исследований на людях. Например, обширный опыт наблюдения за пациентами, перенёвшими трансплантацию почек и, следовательно, индуцированную иммуносупрессию, продемонстрировал значительное увеличение встречаемости преимущественно для опухолей вирусной этиологии. В то же время, наиболее социально значимые разновидности рака – карциномы лёгкого, молочной железы, простаты, толстой кишки – демонстрировали сходную частоту по сравнению с контролем [83, 86]. В целом, подобные данные не противоречат общепринятым концепциям о природе опухолевого роста. Действительно, процесс злокачественной трансформации включает в себя не только (и не столько) качественные изменения онкогенов и антионкогенов, сколько количественные изменения их экспрессии. Например, активация онкогена HER2 не сопровождается изменением конформации (т.е. антигенной структуры) соответствующего белка – увеличивается лишь представленность рецепторов на опухолевых клетках. Утрата супрессорных белков также не должна в обязательном порядке распознаваться иммунной системой. Следовательно, процесс опухолевой прогрессии, по крайней мере в теории, может происходить без участия иммунитета [33]. Таким образом, период становления молекулярной онкологии сопровождался некоторым забвением иммунологической теории рака.

Появление новых клеточных технологий позволило поставить крайне элегантные эксперименты и подвергнуть пересмотру многие устоявшиеся догмы [76].

В частности, стали доступны изогенные линии мышей, которые, обладая практически идентичным генетическим фоном, отличались между собой только по активности того или иного гена иммунной системы. Например, нокаутные мыши по генам ответа на интерферон-гамма (т.е. животные, характеризующиеся утратой рецептора интерферона-гамма или участников соответствующего сигнального каскада) оказались более чувствительными к ответу на 3-метилхолантрен – у них наблюдался ускоренный опухолевый рост, а также увеличение числа новообразований. Сочетанная инактивация генов рецептора интерферона-гамма и p53 сопровождалась расширением спектра разновидностей карцином по сравнению с мышами с изолированным дефицитом p53 [42].

Наиболее впечатляющие результаты были получены при перевивке опухолей от мышей с различным иммунным статусом. Если взять «обычных» мышей, обработать их канцерогеном и получить индуцированные опухоли, то результаты перевивки последних нормальным и иммунодефицитным мышам оказываются достаточно сопоставимыми. Совершенно иная картина наблюдается при индукции опухолей у иммунодефицитных мышей: перевивка последних таким же иммунодефицитным мышам даёт вполне тривиальные результаты, а вот при использовании в качестве реципиентов нормальных животных картина резко меняется – наблюдается значительное уменьшение количества развившихся неоплазм. Таким образом, опухоли, возникшие на фоне нормального иммунного ответа и иммунодефицита, значительно отличаются друг от друга по своим биологическим свойствам; по-видимому, первая группа новообразований характеризуется снижением иммуногенности, вызванным селекцией безантигенных клеточных клонов. Данный процесс естественного отбора «приемлемых» для организма клеток получил название «иммуноредактирования» [79].

Следующим этапом развития представлений об иммунологии рака стала демонстрация причастности различных компонентов иммунного ответа к разным этапам опухолевой прогрессии. Данные фазы получили название *elimination* (удаление опухолевых клеток), *equilibrium* (равновесие) и *escape* (ускользание от иммунного контроля). Первый этап (*elimination*) характеризуется совместной успешной работой врождённого и приобретённого иммунитета, направленной на уничтожение единичных трансформированных клеток.

Если какой-то клон не удаляется защитными силами организма, наблюдается равновесие, при котором иммуноопосредованное устранение неопластических элементов компенсирует появление новых клеток. Примечательно, что фаза равновесия поддерживается только компонентами адаптивного иммунитета, в то время как системы врождённого иммунитета никак не влияют на установившийся эквilibrium. По-видимому, упомянутый выше процесс иммуноредактирования осуществляется преимущественно на этом этапе. Существование фазы равновесия подтверждается крайне элегантными экспериментами. Например, если подопытных мышей обра-

ботать низкими дозами 3-метилхолантрена, они не демонстрируют признаков опухолевого роста. Однако, индуцированная иммуносупрессия сопровождается появлением новообразований, причём развитие последних происходит именно в участках контакта с канцерогеном. Таким образом, даже небольшая экспозиция к вредному агенту сопровождается появлением незначительного количества трансформированных клеток; последние длительное время сохраняют свою жизнеспособность, однако остаются в подавленном состоянии вплоть до срыва защитных систем организма [46].

Ускользание от иммунного контроля включает как минимум три компонента. Во-первых, в ходе иммуноредактирования клетки теряют распознаваемые антигены – в результате трансформированные клетки перестают выявляться контрольными системами организма; помимо этого, наблюдается инактивация процессов иммунной презентации инородных белков. Во-вторых, опухоль приобретает механизмы резистентности к атакам со стороны иммунной системы, в частности, утрачивает способность к индуцированному апоптозу. В-третьих, трансформированные клетки начинают секретировать вещества, создающие локальную иммуносупрессию.

Соответствуют ли данные, полученные на экспериментальных животных, клиническим наблюдениям? Именно этот вопрос заставляет отнести представления об иммунологии опухолей к спорным аспектам фундаментальной онкологии. Как упоминалось выше, выраженная иммуносупрессия сопровождается значительным увеличением риска лишь отдельных видов опухолей – преимущественно сарком и карцином вирусной этиологии. Подобная селективность представляется неожиданной в свете относительно новых данных о мутационном спектре новообразований. Действительно, исследования по полноэкзомному секвенированию раковых геномов продемонстрировали, что подавляющее большинство неоплазм содержит тысячи мутаций, которые, безусловно, должны приводить к антигенности трансформированных клеток [25]. Более того, даже количественное нарушение числа хромосом – анеуплоидия – также сопровождается активацией системы иммунитета [78].

С другой стороны, лишь недавно стали накапливаться достоверные данные, свидетельствующие о том, что у большинства онкологических пациентов иммунодефицит наблюдается не столько на уровне организма, сколько в перитуморальном пространстве, причём сам процесс злокачественной трансформации в обязательном порядке предусматривает активное устранение локальных защитных механизмов [34]. Например, активация онкогена KIT приводит к индукции фермента индоламин-2,3-диоксигеназы; этот фермент конвертирует аминокислоту триптофан в иммуносупрессорную субстанцию. Примечательно, что противоопухолевый эффект ингибиторов KIT наблюдается только у мышей с сохранённой иммунной функцией, в то время как назначение лекарственного препарата иммунодефицитным животным не сопровождается регрессией опухолей [7]. Опухолевые клетки

и/или инфильтрирующие их лимфоциты характеризуются экспрессией иммуносупрессорных молекул, в частности CTLA4, PD1, PD-L1 и т.д. [76]. Таким образом, трансформированная клетка может сформировать клинически видимый опухолевый очаг только в том случае, если она приобретает способность активно сдерживать локальный иммунный ответ.

Наиболее яркой иллюстрацией причастности нарушений иммунитета к онкологической патологии стали испытания иммуномодулирующих препаратов. Достоверные данные о клинической эффективности высоких доз интерлейкина-2 у пациентов с метастатической меланомой были получены ещё на рубеже 1980-х и 1990-х гг. Примечательно, что у отдельных больных наблюдался полный регресс опухоли, причём продолжительность ответа измерялась годами [6]. Тем не менее, меланома всегда рассматривалась особняком как пример относительно иммуногенной неоплазии. Эти представления подтверждаются не только клиническими наблюдениями самопроизвольного регресса опухоли или примерами многолетнего присутствия в организме «спящих» меланомных клеток, но и успехами клинических испытаний таргетных иммуномодулирующих препаратов [32, 40, 94]. Тем не менее, за последние годы появились другие позитивные примеры использования иммунотерапии для лечения неоплазий. Например, в 2010 г. были опубликованы результаты успешных клинических испытаний вакцины против опухоли, которая никогда не считалась иммуногенной, – рака простаты [41]. Процедура лечения включает забор Т-клеток от пациента, их ex vivo сенситизацию к опухолевым антигенам в условиях централизованной лаборатории и возврат этих активированных лимфоцитов в организм пациентов.

В этом десятилетии иммунотерапия стала самым перспективным направлением поиска новых путей лечения рака. Впервые описаны случаи исключительно длительных ремиссий (излечения?) в тех категориях онкологических пациентов, которые считались абсолютно безнадежными. Тем не менее, модуляция иммунитета приводит к клиническому ответу далеко не у всех больных, а применение препаратов этой группы может сопровождаться случаями сильнейших аллергических и аутоиммунных реакций. Следует прокомментировать, что применение иммунных модуляторов пока осуществляется эмпирическим путём, без учёта молекулярных нарушений, которые вызвали локальную периопуховую супрессию. Остаётся надеяться, что идентификация молекулярных предикторов ответа опухоли на иммунотерапию позволит значительно увеличить эффективность и безопасность этого метода лечения онкологических пациентов.

Дормантные («спящие») клетки опухоли

Общепринятые представления о природе опухолевой прогрессии свидетельствуют о том, что присутствие даже единичных трансформированных клеток в организме

практически неминуемо приводит к клинической манифестации заболевания. Данные взгляды основываются на многолетнем опыте клиницистов, свидетельствующем, во-первых, о безусловной корреляции между присутствием (микро)метастазов (например, вовлечением регионарных лимфатических узлов) и риском рецидива и, во-вторых, о столь же безусловной зависимости долгосрочных результатов лечения от стадии заболевания. Фактически, многими ключевыми аспектами принятия решений в онкологии сегодня руководит морфолог: выявление клеток, которые по своим микроскопическим характеристикам отвечают критериям злокачественности, почти всегда сопровождается (калечащим) хирургическим вмешательством и/или назначением противоопухолевой терапии. Более того, существующие стандарты лечения онкологических больных твёрдо основываются на принципах абластики и антиабластики, т.е. подразумевают использование обширных операций, при которых риски послеоперационных осложнений и качество жизни пациента приносятся в жертву попыткам максимально избавить организм даже от единичных опухолевых клеток.

Следует заметить, что перечисленные выше положения, в целом, подтверждаются многолетними результатами клинических наблюдений. Тем не менее, имеются удивительные данные, которые «выбиваются» из общей картины [27, 28, 44, 87].

Например, обращает на себя внимание частота обнаружения оккультных раков при обследовании людей, погибших в результате катастрофы. В этом контексте, например, часто цитируется работа Nielsen et al. [59]. Авторы систематически исследовали ткани молочной железы у относительно молодых (в возрасте от 20 до 54 лет) женщин, подвергнувшихся аутопсии; рак молочной железы (РМЖ) был обнаружен в 22/110 (22%) случаев!! Если бы эти РМЖ были выявлены в ходе стандартного обследования и/или скрининговых программ, они почти бы наверняка подверглись бы оперативному вмешательству. Ещё более часто в качестве примера приводится рак простаты – его признаки обнаруживаются у большинства пожилых мужчин [74]. Следует прокомментировать, что рак предстательной железы является единственным примером злокачественной опухоли, при которой считается допустимым рассматривать возможность выжидательной тактики лечения.

Не менее интересной представляется статистика выявления рецидивов заболевания в течение длительных периодов наблюдения над пациентами. Некоторые социально значимые опухоли демонстрируют достаточно стабильное течение: например, подавляющее большинство карцином лёгкого и толстой кишки характеризуется относительно небольшим временным интервалом между оперативным вмешательством и проявлением отсроченных эпизодов заболевания; в целом, подавляющее число рецидивов наблюдается в течение первых 3-5 лет, а безрецидивный интервал большей продолжительности расценивается как синоним излечения. Совсем иная картина наблюдается для карцином молочной железы,