

УДК 618.19-006.

10-летние итоги применения таргетной терапии в онкологии: от мечты к реальности (обзор)

В.М. Соркин

*Крымский государственный медицинского университета им. С.И. Георгиевского, Симферополь***Ключевые слова:** лекарственное лечение опухолей, таргетные препараты.

Под таргетной терапией (от англ. target – цель, мишень) подразумевают терапевтическое лечение злокачественных опухолей с применением препаратов молекулярно-нацеленного действия. Основанием для разработки и применения таргетных препаратов явились успехи молекулярной биологии, позволившие к концу XX века выявить механизмы деления и гибели (апоптоза) клеток [1]. Понимание системы рецептор-лиганд и ее биологии позволило 10 лет назад создать уникальное направление лекарственного лечения злокачественных опухолей – таргетную терапию, открывшее новую эру в современной онкологии. Внедрение в клиническую практику таргетных препаратов меняет не только традиционно применяемую методику клинического изучения лекарственных средств, но, что особенно важно, и всю стратегию лечения в онкологии [2].

Так, для излечения онкологических больных еще в 18 и 19 тысячахелетиях была начата разработка хирургических методов ле-

чения, которая продолжалась в основном до середины XX века. Однако оказалось, что хирургическое лечение эффективно только при начальных опухолях, а при местно-распространенных стадиях рака даже сложные суперадикальные оперативные вмешательства (например операция Урбана при раке молочной железы с удалением всех групп лимфатических узлов, включая загрудинные) не приводят к значимому улучшению результатов лечения онкологических больных. В середине XX века появилась надежда на повышение показателя выживаемости пациентов с помощью добавления к хирургическому методу лечения лучевой терапии. И действительно, рентген- и гамма-терапия с применением различных режимов традиционного и нетрадиционного фракционирования дозы, а также внедрение корпускулярного облучения и современной трехмерной конформной методики лучевой терапии позволили добиться у части больных 5-летних и даже 10-летних результатов лечения.

Вскоре стало ясно, что хирургический и лучевой методы лечения пациентов с местно-распространенным раком являются необходимыми, однако направлены лишь на местное воздействие на опухоль. При этом практически все больные через некоторое время погибают от отдаленных метастазов опухоли, которые не контролируются этими методами лечения. Более того, появились данные о том, что рак является системным хроническим заболеванием. Так например, уже в I стадии рака молочной железы 25% больных имеют клинически не выявляемые микрометастазы в лимфатические узлы, кости и другие органы [3,4].

В связи с этим оперативное лечение и облучение признаны скорее симптоматическими и паллиативными методами лечения, чем патогенетической терапией рака.

Это послужило основанием для разработки во второй половине XX века системной противоопухолевой терапии – химиотерапии и гормональной терапии (в случаях развития гормонозависимых новообразований).

Механизм действия химиотерапевтических препаратов основан на цитостатическом или цитотоксическом воздействии лекарств на опухолевые клетки. В последние годы созданы и продолжают создаваться обширные группы химиопрепаратов, обладающих все большей эффективностью в лечении различных локализаций злокачественных опухолей не только в местно-распространенных стадиях, но и в случаях метастатического рака, когда применение хирургического и лучевого методов лечения не имеет смысла.

Однако создание и клиническое использование химиотерапевтических лекарственных средств в онкологии больше основано на эмпирическом подходе, а их широкое применение ограничивается цитотоксическим и цитостатическим воздействием химиопрепаратов не только на опухолевые клетки, но и на нормальные клетки организма. В связи с этим цитотоксический эффект химиопрепаратов приводит к развитию тяжелых осложнений со стороны гемопоэтической, сердечно-сосудистой, мочевыделительной, нервной и других систем организма человека, что может повлечь за собой гибель пациентов. Это значительно сужает терапевтические интервалы химиопрепаратов, почти всегда вынуждает снижать дозы лекарственных средств в процессе химиотерапии, а часто вообще отказываться от лечения, что, как следствие, отрицательно влияет на эффективность лечения и, к сожалению, не позволяет добиться полного уничтожения всего клона злокачественных клеток и выздоровления пациента. Кроме того, в последние десятилетия онкологи все чаще сталкиваются с явлением химиорезистентности опухолевых клеток в процессе химиотерапии. В целом, метод химиотерапевтической противоопухолевой терапии также носит паллиативный характер.

В этом плане таргетные препа-

раты выгодно отличаются от классических химиотерапевтических лекарственных средств, оказывая направленное патогенетическое цитостатическое действие лишь на опухолевые клетки. Многоцентровые рандомизированные плацебоконтролируемые исследования на высшем уровне доказательной медицины, основанные на изучении избирательного воздействия на патогенетически обусловленные молекулярные мишени опухолевых клеток, показали огромное преимущество этого вида противоопухолевой терапии.

Таковыми конкретными молекулярными мишенями для воздействия таргетных лекарственных препаратов являются собственные белки организма, участвующие в процессах канцерогенеза и определяющие способность опухоли к прогрессии и метастазированию.

Наиболее изученными мишенями для таргетной терапии в настоящее время являются: 1) рецепторы к эпидермальным факторам роста и факторам роста сосудов (рецепторы ангиогенеза); 2) белки, осуществляющие проведение митогенных сигналов от рецепторных молекул; 3) апоптоз-контролирующие молекулы [1].

Первыми препаратами нацеленного действия были созданные в 80-90 годах XX века блокаторы стероидных гормонов – антиэстрогены и антиандрогены. Наиболее известным антиэстрогеном является Тамоксифен, механизм действия которого заключается в конкурирующем захвате рецепторов к эстрогенам и прогестерону, что прерывает стимуляцию эстрогенами процессов клеточной пролиферации. Эффективность этого препарата обусловлена тем фактом, что эстрогенам принадлежит ведущая роль в стимуляции развития и прогрессирования рака молочной железы и некоторых других гормоно-зависимых локализаций рака. Однако вскоре, в процессе клинического применения, был обнаружен не полный, но лишь частичный эффект Та-

моксифена, как агониста эстрогенов. Частичный эффект препарата был объяснен тем, что в создающемся при введении Тамоксифена комплексе «Тамоксифен - рецептор эстрогенов» один из доменов рецептора остается активным, в связи с чем сохраняется способность к активации транскрипции и, соответственно, к продолжающейся пролиферации опухолевых клеток. В связи с этим в прошлом году был разработан новый антиэстроген – фулвестрант (Фазлодекс*), который не блокирует, а разрушает рецептор эстрогенов, и тем самым полностью лишает его возможности активировать транскрипцию [5].

Однако эти препараты относят больше к гормональным лечебным средствам и прародителям таргетных средств, чем к современным таргетным препаратам.

На сегодняшний день разрешенными к использованию в клинике на основании завершения III фазы многоцентровых рандомизированных исследований являются следующие 4 различных по своему строению классов таргетных препаратов:

- ✓ моноклональные антитела и их конъюгаты;
- ✓ препараты из малых синтетических молекул;
- ✓ антисмысловые нуклеотиды - лечебные препараты из коротких синтетических отрезков ДНК, связывающиеся с мРНК;
- ✓ природные соединения, ингибирующие матриксные металлопротеиназы.

На завершающей стадии исследования находятся химическое соединение флавопиридол и некоторые вирусы (AdP53, ONIX-015), избирательно нарушающие транскрипцию и пролиферацию опухолевых клеток с последующей их гибелью.

Моноклональные антитела и их конъюгаты.

Первым таргетным противоопухолевым препаратом, нашедшим клиническое применение, был ритуксимаб (МабТера*) – хи-

мерное моноклональное антитело класса IgG1, которое специфически связывается с молекулами трансмембранного антигена CD20 (жизнеобеспечивающей клетку рецептора), экспрессированного на поверхности клеток злокачественной В-крупноклеточной лимфомы. Распознавание и блокирование CD20 МабТерой вызывает комплемент-зависимый лизис клеток, обладает клеточно-опосредованной цитотоксичностью, а также индуцирует апоптоз. Все это в конечном счете приводит к гибели клеток лимфомы [6].

Показанием к применению МабТеры* являются любые первичные неходжкинские лимфомы. В 2006 г. было официально принято второе показание к применению МабТеры* - поддерживающая терапия лимфом, которую можно применять амбулаторно, сводя к минимуму неудобство лечения для больных.

10-летний опыт применения МабТеры* показал совершенно уникальные результаты: безрецидивная медиана жизни больных была увеличена более чем в 3 раза. Препарат не токсичен, его можно применять у пациентов любого возраста, включая детей.

Для лечения Т-клеточных лимфом применяют аналогичный препарат из этой же группы моноклональных антител под названием алемтузумаб (Кэмпас).

Вторым по очереди созданием таргетным препаратом был трастузумаб (Герцептин*) - гуманизированное мышиное моноклональное антитело к белку HER-2, являющемуся рецептором эпидермального фактора роста человека (EGFR). Стимуляция этого рецептора приводит к запуску транскрипционных механизмов, что ускоряет пролиферацию и рост клеток [7].

Гиперэкспрессия и амплификация онкогена EGFR наблюдается у 25-30% больных раком молочной железы и указывает на потенциально плохой прогноз в

связи с относительной резистентностью к химио- и гормонотерапии, а также предсказывает высокий риск рецидива болезни, ее агрессивного течения и снижения выживаемости пациенток.

Механизм действия Герцептина основан на предотвращении действия ростового фактора на рецепторы HER-2/neu за счет конкурентного связывания препарата с самим ростовым фактором, или изменения структуры рецептора.

Показанием к применению Герцептина является рак молочной железы с иммуноцитохимически выявленной экспрессией HER-2/neu (+++, ++ или +) [8].

Лечение Герцептином в течение 1 года в 2 раза снижает риск возникновения рецидивов и метастазов рака молочной железы, значительно увеличивает общую выживаемость и снижает риск смерти у каждой третьей пациентки [9].

Цетуксимаб (Эрбитукс*) также является моноклональным антителом к рецепторам эпидермальных факторов роста HER-1 и EGFR-1 [1]. Эрбитукс в комбинации с лучевой терапией и химиотерапией цисплатином оказался эффективным в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи, а также колоректального рака. Изучение препарата при других локализациях рака продолжается.

Бевацизумаб (Авастин*) - химерное человеческое рекомбинантное моноклональное антитело к рецепторам сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF [10]. Противоопухолевое действие Авастина обусловлено прекращением неоангиогенеза в опухоли, восстановлением нормальной архитектоники сосудов, а также улучшением проницаемости восстановленных сосудов, что приводит к повышению эффективности обычных химиотерапевтических препаратов [1].

Авастин в комбинации с химиотерапией с успехом применяют в лечении колоректального

рака, рака молочной железы, немелкоклеточного рака легкого, рака почки. Так, использование Авастина при запущенном метастатическом колоректальном раке уже на начальных этапах применения позволило повысить качество жизни и медиану выживаемости больных с 15,6 мес. до 20,3 мес. [11].

Препараты из малых синтетических молекул.

Наиболее интересным препаратом из группы малых синтетических молекул является эрлотиниб (Тарцева*) [12]. Механизм действия Тарцевы заключается в прямом обратимом ингибировании тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста HER-1 и EGFR-1, что приводит к уменьшению фосфорилирования в опухолевых клетках. Этот механизм действия позволяет Тарцеве подавлять EGFR-зависимую пролиферацию опухолевых клеток, блокируя клеточный цикл в фазе G1, подавлять ангиогенез в опухоли, ингибировать опухолевую инвазию и метастазирование с одновременной стимуляцией апоптоза.

Показаниями к применению Тарцевы является немелкоклеточный рак легкого. В отличие от «традиционных» химиопрепаратов, Тарцева не вызывает побочных эффектов в виде миелосупрессии, мукозитов, алопеции и др.

Гефитиниб (Иресса*) - синтетическая малая молекула - производное хиназолина, также как и Тарцева селективно блокирует тирозинкиназный домен эпидермального фактора роста HER-1.

Основным клиническим применением Ирессы стала вторая линия химиотерапии при немелкоклеточном раке легкого [1].

Иматиниб (Гливек*) - синтетическая малая молекула из группы анилинохиназолинов - ингибирует тирозинкиназу белка BCR-ABL, специфического для хронического миелолейкоза. Кроме

того Глиевек влияет на тирозинкиназу PDGFR – белка, экспрессированного в опухолевых клетках при стромальных гастроинтестинальных опухолях (редкая форма злокачественной опухоли – GIST) [1].

Интересным является тот факт, что малые синтетические молекулы, действуя на те же рецепторы EGFR что и цетуксимаб, проникают внутрь клетки и блокируют внутриклеточный тирозинкиназный домен, в то время как моноклональное антитело цетуксимаб воздействует на «наружный» внеклеточный домен рецептора.

Антисмысловые нуклеотиды.

Облимерсен (Генасенс*) – антисмысловый олигонуклеотид, являющийся комплементарным к Bcl2 белку мРНК. Генасенс селективно модулирует (изменяет) белки семейства Bcl2, которые регулируют апоптоз – программированную клеточную гибель, необходимую для нормальной жизнедеятельности организма, и потерянную в клоне опухолевых клеток.

Сфера действия Генасенса распространяется на рак предстательной железы, мелкоклеточный рак легкого, меланому и лимфому [1].

Природные соединения.

Неовастат – зарегистрированный в США и Канаде ингибитор неоангиогенеза природного происхождения. Мишенью для Неовастата является рецептор эндотелиального фактора роста VEGF-2. Препарат ингибирует матриксные металлопротеиназы.

Патогенетический эффект Неовастата сходен с эффектом от применения моноклонального антитела Авастина. Пероральная форма этого препарата показана в лечении мелкоклеточного рака легкого и рака почки .

В представленном обзоре показаны только те таргетные препараты, клиническое использование которых при некоторых локализациях рака уже официально разрешено во многих ведущих

странах, а некоторые из них введены в стандарты лечения [14]. В 2007 году заканчивается несколько крупных рандомизированных исследований III фазы по изучению эффективности указанных таргетных препаратов при других локализациях и формах злокачественных опухолей.

В настоящее время еще около 400 таргетных препаратов находятся в стадии клинических испытаний I и II фазы с точки зрения их использования в клинической практике. Это с каждым годом вселяет все более обоснованные надежды пациентов и врачей на значимое повышение сроков выживаемости больных с запущенными опухолями, полное излечение пациентов с местно-распространенными злокачественными опухолями, а также на появление таргетных препаратов для профилактики рака. Так например, в ближайшее время ожидается публикация результатов применения препарата Таргетин в качестве превентивного средства у женщин с высоким риском развития рака молочной железы.

Литература.

1. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И. Переводчиковой. М.: Практ. медицина. - 2005. - 671 с.
2. Tsao M-S., Sakurada A., Cutz J-C., et al. Erlotinib in Lung Cancer – Molecular and Clinical predictors of outcome // N. Engl. J. Med. – 2005. - Vol.353. - P. 133-144.
3. Fisher E.R., Dignamer J., Tan-Chiu E., Constantino J. Pathologic findings from the surgical adjuvant breast project (NSABP) eight-year update of protocol B-17 // Cancer. – 1999. – Vol. 86. – P. 429-438.
4. Funke I. Meta-analyses of studies on bone marrow micrometastasis / I. Funke, W. Schraut // J. Clin. Oncol. – 1998. – Vol.6. – P. 557-566.
5. Семиглазов В.Ф. Новые направления гормонотерапии рака молочной железы (роль стероидного антиэстрогена-фулвестранта) // Мед. Вестник. - 2006. - С.12-16.
6. Feigier P., Van Hoof A., Sebban C., et al. // J. Clin. Oncol. - 2005. - Vol.23. - P. 4117-4126.
7. Ганьшина И.П. Гиперэкспрессия HER2/NEU – новые возможности в лечении рака молочной железы // Рус. Мед. Журн. - 2005. - №13. – С. 869-874.
8. Baselga J., Carbonell X., Castaneda-Soto N-J., et al. Phase II study of efficacy, safety, and phar-

macokinetics of trastuzumab monotherapy administered on a 3-weekly schedule // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 2162-2171.

9. Romond E., Perez E., Bryant J., et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2 –positive breast cancer // N. Engl. J. Med. - 2005. - Vol.353. - P. 1673-1684.

10. Ferrara N. VEGF: An update on biological and therapeutic aspects // Curr. Opin. Biotechnol. – 2000. – Vol.11. – P. 617-624.

11. Lee J.C., Chow N.M., Wang S.T., et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in colorectal cancer patients // Eur. J. Cancer. – 2000. – Vol. 36. – P. 749-753.

12. Маренич А.Ф. Тарцева при мелкоклеточном раке легкого // Мед. Вестник. – 2006. - № 26-27.

13. Huang J., Friecher J.S., Sarur A., et al. Regression of established tumors and metastases by potent vascular endothelial growth factor blockade // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003. – Vol. 100. – P. 7786-7790.

14. Минимальные клинические рекомендации европейского общества медицинской онкологии (ESMO). Москва. – 2006. – 126 с.