

ФГУ НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова
Росмедтехнологий,
Санкт-Петербург

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ АДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

А.В. Новик, В.М. Моисеенко

*Адьювантная терапия (АТ)
– лечение, проводимое
после хирургического
удаления первичной
опухоли при полном
отсутствии клинически
определяемых очагов
опухолевого роста
по данным имеющихся
методов визуализации*

Адьювантная терапия (АТ) – лечение, проводимое после хирургического удаления первичной опухоли при полном отсутствии клинически определяемых очагов опухолевого роста по данным имеющихся методов визуализации.

Теоретической основой для проведения АТ является представление о системном характере злокачественной опухоли даже на самых ранних этапах развития. Подобные взгляды имеют давнюю историю. Ещё во времена Гиппократ [2] отмечалось, что при удалении опухоли у некоторых больных происходил значительный рост метастазов. Показатели онкологической статистики свидетельствуют, что более половины больных с локальными формами солидных опухолей умирают от метастатического процесса. Эти данные практически не изменились за более чем 50 лет [2, 7, 10, 14].

С появлением в арсенале онкологов средств системного воздействия на опухолевый процесс в середине XX века стала возможной и АТ. Идея проведения такого лечения появилась в начале 50 годов, когда была показана обратная зависимость между количеством опухолевых клеток и эффективностью химиотерапевтических средств [7]. Одновременно в целом ряде исследований была установлена циркуляция опухолевых клеток в крови значительной части больных в периоперационном периоде [2]. Эти данные наряду с появлением новых цитостатиков стали основой для изучения возможностей АТ рака, которая, как казалось поначалу, способна коренным образом изменить ситуацию в онкологии. Тем не менее, большинство первоначальных исследований не дали ожидаемых результатов. С течением времени расширялись показания к применению данного метода терапии, улучшались результаты лечения. Однако значительного увеличения продолжительности жизни больных не происходило. Почему же столь большие надежды не оправдались? Для ответа на данный вопрос, понимания действия метода и перспектив его развития необходимо подробно остановиться на возможностях системной противоопухолевой терапии и биологических закономерностях, отражающих взаимодействие опухоли и организма.

В арсенале средств системной терапии опухолевых заболеваний на сегодняшний день условно можно выделить 3 группы: химиотерапия, иммунотерапия и таргетная терапия. Разделение такое условно, поскольку большинство средств обладают разносторонним влиянием на организм.

Химиотерапия

Для химиотерапевтических средств основой действия является нарушение клеточной пролиферации путем нарушения целостности молекул ДНК, блокирования процессов транскрипции и митоза. Остановка данных процессов приводит к клеточной гибели с помощью активации одного из механизмов – апоптоза или некроза клеток. Специфичность противоопухолевого воздействия определяется у большинства препаратов данной группы большей долей пролиферирующих клеток в опухоли, а у некоторых препаратов – наличием систем активации препарата в опухоли (например, капецитабин). Основным вопросом применения химиотерапевтических средств – чувствительность клеток опухоли к цитостатику. Исходя из механизма действия препаратов, чувствительность обеспечивается большим процентом пролиферирующих клеток в опухоли и отсутствием механизмов резистентности в них. Данные механизмы включают в себя ферментные системы, приводящие к инактивации лечебного препарата (например, дигидропиримидиндегидрогеназа, инактивирующая фторпиримидины), системы переносчиков лекарственных средств из цитоплазмы во внеклеточное пространство (такие как продукты генов множествен-

ной лекарственной резистентности) и механизмы восстановления повреждений ДНК, вызванных цитостатиками (такие как Ercc-1, восстанавливающий разрывы ДНК, возникающие под действием препаратов платины). Кроме того, для запуска процессов клеточной гибели в ответ на повреждение клетки необходима адекватная работа соответствующих внутриклеточных каскадов. Наличие указанных механизмов может быть обусловлено как самой природой возникшей опухолевой клетки, так и генетической нестабильностью последней, что приводит к накоплению мутаций и возникновению резистентности. В экспериментах установлено, что при однократном назначении химиотерапевтического средства погибает только фиксированная часть опухолевых клеток, причем этот показатель зависит как от дозы лекарственного средства, так и от количества опухолевых клеток. С увеличением объема опухоли происходит уменьшение её чувствительности к цитостатикам [7]. Более того, более чувствительными оказываются маленькие опухолевые очаги по сравнению с большими. Достигнутые в последние годы успехи химиотерапии отдельных опухолей, преимущественно лимфопролиферативных, выявили ещё одну важную особенность, необходимую для успешного применения цитостатиков – моноклональность заболевания.

Подводя итог вышесказанному, наибольший эффект от применения цитостатиков можно получить, проводя лечение при минимальной опухолевой массе (микрометастазы), представленной исключительно пролиферирующими клетками, моноклональным характере опухоли при отсутствии как первичной, так и вторичной лекарственной резистентности.

Иммунотерапия

К иммунотерапии относятся средства, реализующие свой противоопухолевый эффект путем влияния на иммунологический процесс: распознавание или презентацию антигена, активацию иммунного ответа, стимуляцию воспаления, регуляцию иммунного ответа или эффекторное звено иммунной системы. Теоретически иммунная система способна уничтожить практически любую опухоль, даже при значительном её распространении [5]. Тем не менее, этого не происходит. Причина кроется в характере работы самой иммунной системы. Главная её задача – обеспечение антигенного гомеостаза. Для нормальной работы организма в целом существует ряд ограничений, обеспечивающих правильное распознавание «своего». Так, аутореактивные лимфоциты в норме должны удаляться в тимусе, в противном случае возникают аутоиммунные реакции. С этой точки зрения противоопухолевый иммунитет может рассматриваться как «полезная аллергия» [3]. Возможно, часть аутореактивных лимфоцитов могут проходить внутри тимусную селекцию ввиду слабой экспрессии негативных регуляторных факторов или Т-клеточного рецептора, действия каких-либо других причин. Таким образом, обра-

зование клеток памяти, способных вызвать противоопухолевый иммунный ответ, возможно, но для их активации необходим соответствующий сдвиг равновесия стимулирующих и ингибирующих факторов.

С другой стороны, распознавание всего разнообразия антигенов иммунной системой требует их процессинга и презентации антиген-представляющими клетками в контексте молекул главного комплекса гистосовместимости (ГКС) при обязательном участии костимулирующих сигналов [5]. При этом для связывания с молекулой ГКС антигенная детерминанта должна обладать строго определенными характеристиками, в противном случае связывания не происходит. Уничтожение объекта, несущего чужеродный антиген, невозможно без презентации ГКС на поверхности указанного объекта. Присутствие стоп-сигналов на клетке-мишени также прекращает иммунный ответ на неё.

Антигены опухолей по большей своей части не являются строго специфичными. Большинство из них обладают небольшой иммуногенностью, что, в сочетании с нарушениями в презентации антигенов, может привести к анергии. Кроме того, в результате различных мутаций возможна потеря опухолевыми клетками антигенов ГКС, выработка ими иммуносупрессивных молекул и секреция ряда цитокинов, блокирующих противоопухолевый иммунный ответ.

Накопление опухолевой массы приводит к изменениям в антигенном профиле, усилению иммуносупрессии и снижению эффективности иммунотерапии. Кроме того, быстрый рост опухолевых клеток снижает эффективность иммунных реакций.

Таким образом, применение иммунотерапии наиболее эффективно при небольшом опухолевом объеме, медленном росте образования, отсутствии иммуносупрессивных влияний опухоли, иммуногенности опухолевых ассоциированных антигенов, т.е. в ситуациях, когда иммунный ответ возможен, но недостаточен для эрадикации опухоли.

Таргетная терапия

Основой действия таргетной терапии является блокирование пролиферативных сигналов как на внутриклеточном, так и на тканевом уровне (факторы роста, гормоны). Применение таких факторов особенно эффективно при стимуляции опухолевого роста в конкретной опухоли преимущественно через один из путей сигнальной трансдукции. Блокирование такого пути может привести к полной остановке пролиферации опухолевых клеток. Однако такой механизм стимуляции роста встречается далеко не всегда. Препятствием эффективного применения данной терапии являются, с одной стороны, обширные связи между сигнальными путями, что позволяет части опухолевых клеток использовать другие пролиферативные сигналы. С другой стороны, возникающие мутации в рецепторах могут приводить к потере чувствительности опухолевой клетки к ингибитору сигнальной трансдукции. Поэтому ключевым

фактором для эффективной таргетной терапии является зависимость опухоли от соответствующих пролиферативных сигналов.

Изложенные выше особенности позволяют сделать вывод о том, что имеющиеся на сегодняшний день методы системной лекарственной терапии имеют ограниченную эффективность. Опухолевая масса, поликлональность опухолевых клеток и связанное с ней разнообразие реакций на однотипные воздействия, генетическая нестабильность являются ключевыми факторами, препятствующими успеху такого лечения. Может ли удаление опухоли на ранних этапах, при отсутствии определяемых метастазов и, следовательно, минимальной опухолевой массы, изменить ситуацию и улучшить результаты лекарственного лечения? Для ответа на этот вопрос необходимо рассмотреть в динамике развитие взаимоотношений в системе первичная опухоль – организм – метастазы. Развитие этой системы включает в себя, прежде всего, динамику увеличения опухолевой массы – кинетику опухолевого роста, процесс распространения опухоли по организму – процесс метастазирования, развитие популяций опухолевых клеток, взаимодействие различных популяций и опухолевых очагов между собой, своим окружением и иммунной системой.

Кинетика опухолевого роста

Дихотомическое деление клетки представляет собой экспоненциальный процесс, который можно описать следующим образом (рис.1):

$$N = N_0 2^x \text{ или } N = N_0 \exp(\log_2 t / T_c),$$

где N – количество клеток в популяции, N_0 – исходное количество клеток, x – количество делений, t – время,

T_c – время, требующееся для прохождения клеткой 1 клеточного цикла.

Такая модель описывает идеальную ситуацию, в которой все клетки делятся, причем с одинаковой скоростью. Применительно к опухолевому росту это справедливо лишь для некоторых экспериментальных опухолей, например, для линии лейкемии L1210 [7]. В остальных популяциях опухолевых клеток существуют, по крайней мере, 3 типа клеток. Это, в первую очередь, делящиеся клетки, т.е. те клетки, которые находятся в G_1, S, G_2 , или M - фазах клеточного цикла – фракция роста. Именно они приводят к увеличению опухолевой массы. Другая группа клеток – покоящиеся или дифференцированные клетки, находящиеся в фазе G_0 . Их существование поддерживает объем опухоли, но не приводит к её росту. Между этими двумя группами существует динамическое равновесие, управляемое множеством стимулирующих и подавляющих рост факторов. К третьей группе относятся клетки, вступившие на путь клеточной гибели, т.е. в которых происходят процессы апоптоза или некроза. Существование данной популяции отражает клеточные потери во время роста опухоли. Однако, если потери постоянны, то кинетика роста всё равно остается экспоненциальной (рис.1). Популяция, к которой относится опухолевая клетка, определяется постоянно действующими системами сигнальных посредников и контролей за прохождением клеточного цикла. Такой надзор может осуществляться как внутриклеточными, так и внеклеточными факторами. Наличие последних как раз и объясняет наблюдавшийся в эксперименте феномен, описывающий замедление скорости опухолевого роста при увеличении опухолевой массы. Данная модель опухолевого роста получила название кинетики Гомпертца (рис. 1). Исходя из полученных за-

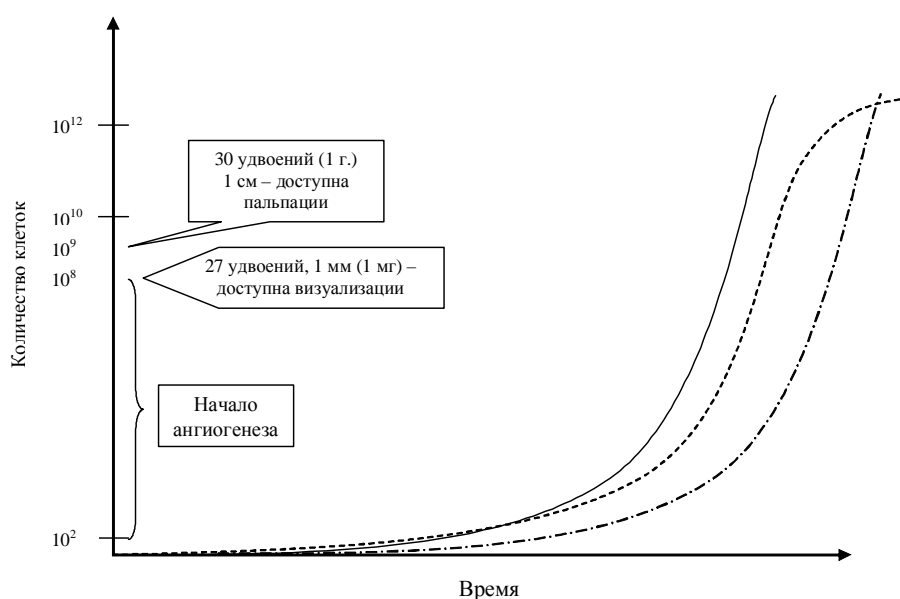


Рис. 1. Динамика роста опухоли. — экспоненциальный рост, клеточные потери = 0, - - - - - экспоненциальный рост, потери 90%, - . - . - кинетика Гомпертца.