

ФГБУ «НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ

ПРИНЦИПЫ ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Е.Н. Имянитов

*Как предсказать,
у какого из пациентов
именно данный препарат
окажется эффективным?
Как подобрать правильную
терапию или
аргументированно
обосновать отказ от
заведомо неэффективного
вмешательства для
каждого конкретного
индивидуума? Как выявить
тех больных, у которых
риск опасных осложнений
превышает ожидаемый
результат лечения?*

Актуальность проблемы

Онкология является необычной областью клинической медицины. Два фактора обращают на себя особое внимание: недостаточная эффективность существующих противоопухолевых средств и постоянное, неотвратимое прогрессирование неопластического процесса практически у каждого больного. Эти обстоятельства зачастую вынуждают врача расценивать системную терапию как средство последней надежды и, следовательно, пытаться использовать лекарственные препараты с заведомо низкой частотой ответа на лечение. Например, в одном из недавних рандомизированных клинических испытаний стандартный цитостатик для лечения меланомы – дакарбазин – продемонстрировал регресс опухоли лишь у 5% (!) пациентов [9]. Подобная статистика приводит к тому, что несведущие в онкологии врачи с недоумением смотрят на проблему терапии опухолей в целом. При этом игнорируется совершенно твердо установленный факт: даже существующий арсенал противоопухолевых препаратов позволяет достичь выраженного, клинически значимого, длительного эффекта у огромного числа больных. Как предсказать, у какого из пациентов именно данный препарат окажется эффективным? Как подобрать правильную терапию или аргументированно обосновать отказ от заведомо неэффективного вмешательства для каждого конкретного индивидуума? Как выявить тех больных, у которых риск опасных осложнений превышает ожидаемый результат лечения? Именно проблема индивидуализации (персонализации) терапии считается одним из самых актуальных направлений современной онкологии.

Прогностические и предиктивные маркеры

Термины «прогностические» и «предиктивные» маркеры зачастую используются в специализированной литературе в зависимости от контекста, поэтому представляется целесообразным дать отдельные комментарии по данному вопросу. Представления о прогнозе заболевания подразумевают в первую очередь характер его естественного течения. Например, общеизвестно, что опухоли запущенных стадий обладают худшим прогнозом, чем небольшие локализованные новообразования; усредненный случай рака поджелудочной железы протекает значительно более агрессивно по сравнению с «классическим» раком простаты и т.д. Термин «предиктивный» происходит от английского слова «predictive» (предсказывающий) и отражает, скорее, вероятность ответа опухоли на лечение. Прогностические и предиктивные факторы иногда совпадают, а иногда являются противонаправленными по своей сути. Например, упоминавшийся выше рак поджелудочной железы является крайне неблагоприятным процессом как в прогностическом, так и в предиктивном смысле – данное заболевание не только протекает крайне агрессивно, но и, за редкими исключениями, практически не поддается лечению. Напротив, трижды негативный рак молочной железы или немелкоклеточный рак легкого, будучи прогностически неблагоприятными разновидностями новообразований, демонстрируют значительную чувствительность к цитостатическим препаратам. Адекватная оценка совокупности прогностических и предиктивных факторов зачастую вызывает определенные трудности и требует высокой квалификации врача.

Основной принцип: от простого к сложному

Появление огромного количества сведений о прогностическом и предиктивном значении молекулярных характеристик опухоли вызывает огромный энтузиазм у практикующих врачей и зачастую приводит к определенным искажениям в интерпретации доступной для анализа клинической информации. Подобный «технократический» подход к планированию лечения, получивший популярность в последнее время, не всегда согласуется с реалиями практической онкологии.

Наиболее доступными характеристиками пациента являются его паспортный и биологический возраст. Следует помнить, что онкологические заболевания чаще возникают именно у очень пожилых людей, причем, по крайней мере, в некоторых случаях характеризуются достаточно медленным течением. Как отражается присутствие онкологического заболевания на качестве жизни пациента? Какова вероятность появления мучительных симптомов или наступления преждевременной смерти в связи с естественной прогрессией опухоли? Каковы риски общей дестабилизации состояния старческого организма в связи с планируемой терапией? Несмотря на банальность подобных вопросов, проблема самой целесообразности (активного) лечения (вялотекущих) опухолей у пожилых зачастую игнорируется, при этом самое частое онкологическое заболевание у мужчин – рак простаты – может служить прекрасной иллюстрацией обозначенных противоречий [12].

Не менее очевидную роль в определении прогноза и тактики лечения играет нозологическая форма онкологического заболевания. Например, сам по себе диагноз герминогенной опухоли дает надежды на излечение даже в случае распространенности злокачественного процесса и, исходя из потенциально благоприятного прогноза и высокой химиочувствительности трансформированных клеток, заставляет ставить вопрос об агрессивном, рискованном лечении [27]. Напротив, многие разновидности неоплазм настолько резистентны к стандартной

терапии, что именно отказ от назначения токсических цитостатических препаратов может расцениваться как пример применения персонализированной медицины.

Степень распространенности опухолевого процесса является решающим фактором в выборе тактики лечения. Как правило, отсутствие отдаленных метастазов свидетельствует о наибольших шансах на излечение – это является аргументом в пользу радикального хирургического лечения и, возможно, проведения интенсивной адъювантной терапии, даже если подобные вмешательства являются калечащими и сопряжены с риском для жизни. Напротив, потенциальная неизлечимость распространенного опухолевого процесса требует более осторожного подхода, при котором выбирается оптимальный баланс между ожидаемой эффективностью, переносимостью и стоимостью назначаемых препаратов.

Неоценимую помощь в выборе тактики лечения может оказать стандартный гистологический анализ опухоли. Высокая степень пролиферации и низкий уровень дифференцировки, как правило, свидетельствуют об агрессивности заболевания и возможной чувствительности опухолевых клеток к цитостатической терапии. Напротив, низкое количество митозов и сохранение дифференцировки ассоциированы с относительно благоприятным прогнозом и недостаточной эффективностью ДНК-повреждающих химиотерапевтических агентов [21, 28].

Именно стандартные, общеизвестные прогностические и предиктивные характеристики опухолевого процесса являются основными факторами в выборе лечения. Обнаружение относительно новых, молекулярных маркеров злокачественных заболеваний предоставило значительные дополнительные возможности для персонализированной медицины, но это никоим образом не свидетельствует о вытеснении традиционных клинических параметров из алгоритмов принятия решений (рис. 1).

Наибольшую известность получили экспрессионные прогностические и предиктивные характеристики опухолевого процесса. Самым стандартным методом оцен-

- **Возраст пациента**
- **Нозологическая форма онкологического заболевания**
- **Наличие и степень выраженности симптомов**
- **Характер течения заболевания**
- **Присутствие отдаленных метастазов**
- **Присутствие регионарных метастазов**
- **Степень инвазии окружающих тканей**
- **Размер опухоли**
- **Гистологический тип опухоли**
- **Степень дифференцировки опухолевых клеток**
- **Интенсивность пролиферации опухолевых клеток**
- **Экспрессионные характеристики опухоли**
- **Мутационные характеристики опухоли**
- **Другие характеристики опухоли**
- **Сопутствующие факторы и заболевания**
- **Реакция опухоли на лечение**

Рис. 1. Прогностические и предиктивные маркеры

ки статуса тех или иных молекул является иммуногистохимический тест (ИГХ). ИГХ подразумевает полуколичественный анализ уровня экспрессии и оценку внутриклеточной локализации отдельных молекул. Для визуализации белков-мишеней используются стандартные наборы диагностических антител. Преимуществами ИГХ являются наглядность и возможность выполнения теста в любой морфологической лаборатории, недостатками – ограниченный спектр выявляемых белков, недостаточная чувствительность и плохая межлабораторная воспроизводимость [11, 30].

В первом десятилетии начавшегося века значительную популярность получили экспрессионные тесты, основанные на детекции специфических молекул РНК. В некоторых случаях РНК-тесты применяются для анализа отдельных генов и рассматриваются как альтернатива иммуногистохимическому анализу. Например, хорошо известные предиктивные экспрессионные маркеры опухолей: HER2, DPD, TP, BRCA1 и т.д. – можно оценивать как посредством ИГХ, так и при помощи ПЦР-анализа генной экспрессии. Преимуществами этой группы тестов представляется возможность экспрессионного анализа практически любых генов, недостатками – отсутствие стандартных диагностических «наборов», пригодных для межлабораторного использования. Другой разновидностью экспрессионных тестов является использование мультигенных панелей. Мультигенные анализы подразумевают интегративную оценку статуса совокупности генов и в настоящее время используются преимущественно для планирования адъювантной терапии эстроген-рецептор-позитивного рака молочной железы. Считается, что неблагоприятный экспрессионный профиль опухоли может служить аргументом для включения цитостатической терапии в схему профилактики рецидива заболевания [3, 20, 30].

К другой разновидности молекулярно-генетических анализов относятся мутационные тесты. Генные мутации могут служить как свидетельством чувствительности опухоли к специфическим препаратам, так, напротив, и представлять из себя маркеры резистентности опухоли к терапии. Например, обнаруженные в 2004 г. мутации в гене EGFR ассоциированы практически с гарантированным ответом карцином легкого на терапию gefитинибом, эрлотинибом или афатинибом [32]. Напротив, мутации в генах KRAS, NRAS и BRAF являются основанием для отказа включения цетуксимаба или панитумумаба в схему лечения опухолей толстой кишки [10]. До недавнего времени тесты на мутации подразумевали лишь анализ единичных генов. За последние один-два года повысилась доступность принципиально нового метода – полноэкзомного секвенирования. Полноэкзомное секвенирование позволяет выявить все мутации в кодирующих последовательностях генома в каждой конкретной опухоли. Ожидается, что именно полногеномное секвенирование значительно расширит возможности персонализированного подбора препаратов, предназначенных для специфического поражения мутированных онкобелков [37].

Нельзя забывать, что помимо методов, позволяющих максимально информативно описать предиктивные характеристики новообразования на момент диагноза, существует целый набор простых и сложных технологий для оценки фактического ответа опухоли на лечение. Помимо относительно стандартных подходов, таких как прямой анализ динамики размера неопластических очагов или исследование патологического ответа карциномы на неоадъювантную терапию, в клинике апробируются инновационные разновидности мониторинга заболевания *in vivo*. Например, значительное распространение получили попытки анализа метаболического ответа опухоли в первые дни лечения посредством позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [8]. В качестве другого примера можно привести измерение пролиферативной активности опухолей (индекса Ki-67) в процессе терапии [24, 30]. В прошедшем году было опубликовано несколько работ, продемонстрировавших возможность выявления признаков приобретенной лекарственной резистентности новообразований посредством анализа мутаций в циркулирующих молекулах ДНК [26]. Безусловно, мониторинг течения опухолевого процесса в режиме реального времени представляется крайне важным инструментом для внесения своевременных коррективов в схему лечения.

Выбор лечения на основе генетических характеристик организма

Разные люди обладают различной генетической конституцией и, следовательно, отличаются между собой по особенностям метаболизма и переносимости лекарственных препаратов. Наиболее известным примером в онкологии является повышенная токсичность 5-фторурацила, ассоциированная с врожденной недостаточностью дигидропиримидин-дегидрогеназы (DPD). Примерно 95% людей обладают нормальной активностью фермента DPD. Еще у 3-5% популяции функция фермента снижена, а у 0,1% отсутствует полностью. Пониженная активность DPD не сопровождается какими-либо клиническими проявлениями; однако, при лечении 5-фторурацилом подобные пациенты могут испытывать тяжелейшие токсические реакции. Многие, хотя далеко не все, случаи дефицита DPD объясняются инактивирующей мутацией в соответствующем гене. К сожалению, мутации DPD могут располагаться в любой части гена, поэтому для проведения информативного молекулярного анализа требуется его полное секвенирование. Несмотря на то, что применение стандартных дозировок 5-ФУ при врожденном дефекте DPD может привести к летальному исходу, рутинный скрининг подобных аномалий пока не включен в стандарты клинической онкологии. Единственным фактором, ограничивающим внедрение данного молекулярного теста, является высокая стоимость секвенирования ДНК [1].

Другим интересным примером использования фармакогенетики в клинической онкологии представляются