

ФГУ «НИИ онкологии  
им. Н.Н.Петрова  
Росмедтехнологий»  
Санкт-Петербург

# ПОИСКИ ПУТЕЙ ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

С.А. Проценко

*Необходимо стремление исследователей к поиску путей индивидуализации лечения, основанных на понимании механизмов ангиогенеза, апоптоза, канцерогенеза и идентификации прогностических молекулярно-биологических маркеров*

За последние два десятилетия произошел несомненный прогресс в клинической онкологии. С появлением новых противоопухолевых препаратов с принципиально иными механизмами действия расширился контингент больных, получающих специфическую терапию, улучшилось качество их жизни, а по некоторым нозологическим формам увеличилась ее продолжительность. Так, при метастатическом раке ободочной кишки медиана продолжительности жизни с 6 месяцев в 80-годы возросла до 20 месяцев в 2000-х годах [17].

Однако, несмотря на имеющиеся успехи, смертность от злокачественных новообразований за последние годы остается высокой и не имеет тенденции к снижению. Большинство онкологических больных нуждаются в проведении лекарственной терапии.

К сожалению, современная противоопухолевая терапия имеет ряд существенных недостатков, одним из которых является *эмпирический характер* ее назначения. На сегодняшний день отсутствуют абсолютные признаки чувствительности, резистентности опухоли к цитостатикам. Назначение противоопухолевой терапии основывается на основных фенотипических характеристиках, таких как: локализация первичной опухоли, гистологический тип и степень ее дифференцировки, общее состояние больного, характер распространения опухолевого процесса и т.д. [21]. Определение тактики после проведенной радикальной операции, а также при диссеминации опухолевого процесса, несомненно, осложняется *отсутствием надежных прогностических факторов эффективности и токсичности лечения*. Так, назначение адъювантной химиотерапии при колоректальном раке основывается на наличии поражения регионарных лимфоузлов и значении уровня раковоэмбрионального антигена. Однако известно, что у половины больных, радикально прооперированных по поводу колоректального рака, в течение первых 5-10 лет выявляются отдаленные метастазы [42]. Проводить или не проводить химиотерапию больным без метастазов в регионарных лимфоузлах (стадия Dukes B)? Вопрос дискуссионный. В таких случаях для определения лечебной тактики может быть полезным знание прогностических молекулярных маркеров.

К существенным недостаткам противоопухолевой терапии следует отнести и *ограниченную эффективность цитостатиков*; диапазон их активности колеблется от 20 до 80%. Максимальная эффективность наблюдается у ограниченной группы препаратов, таких как таксаны, производные платины, таргетные препараты. При этом частота побочных явлений, нередко угрожающих жизни больного, остается достаточно высокой. Знание молекулярно-генетической характеристики пациента позволило бы индивидуализировать дозу препарата и уменьшить риск появления токсических реакций.

Еще одним немаловажным недостатком противоопухолевой терапии является высокая стоимость препаратов. Стоимость курса лечения современными препаратами достигает десятков тысяч долларов в месяц. Ожидается, что разработка маркеров химиочувствительности новообразований поможет уменьшить затраты на терапию за счет более обоснованного использования дорогостоящих лекарств [21].

Принимая во внимание вышеизложенное, становится понятным стремление исследователей к поиску путей индивидуализации лечения, основанных на понимании механизмов ангиогенеза, апоптоза, канцерогенеза и идентификации прогностических молекулярно-биологических маркеров.

Молекулярно-биологические маркеры, как прогностические факторы, условно можно разделить на две большие группы:

- токсичности лечения (DPD для фторпиримидинов, UGT1A1 для иринотекана)
- эффективности лечения (стандартные: рецепторы стероидных гормонов, HER2, CD20, C kit и экспериментальные).

## Прогностические факторы токсичности противоопухолевой терапии

**Фторпиримидины.** Механизм противоопухолевого действия 5-фторурацила (5-ФУ) связан с угнетением фермента тимидилат-синтазы (TS). Активный метаболит 5-ФУ, 5-фтор-2'-дезоксифуридин-монофосфат (FdUMP), взаимодействует с TS в присутствии ко-фактора, 5,10-метилен-тетрагидрофолата ( $\text{CH}_2\text{FH}_4$ ). [30, 35], образуя тройной комплекс, что в итоге приводит к блокированию *de novo* синтеза дезокситимидинмонофосфата, являющегося одним из предшественников ДНК. В результате этих сложных биохимических процессов прекращается синтез новых молекул ДНК в ядре опухолевой клетки, что приводит к ее гибели (рис. 1).

Разрушение 5-ФУ до уровня фторпиримидиновых нуклеотидов осуществляется в основном в печени под действием фермента дигидропиримидин-дегидрогеназы (DPD), уровень которого обуславливает токсичность 5-ФУ. Нормальная активность DPD наблюдается у 95% населения, у 3-5% - функция DPD снижена, а у 0,1% отсутствует полностью. Полный дефицит DPD может быть ассоциирован с церебральной дисфункцией. Пониженная активность DPD не сопровождается какими-либо клиническими проявлениями; однако, при лечении 5-ФУ подобные пациенты могут испытывать тяжелейшие токсические реакции [12]. 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 молекулярного анализа требуется полное секвенирование гена [52]. Несмотря на то, что применение стандартных дозировок

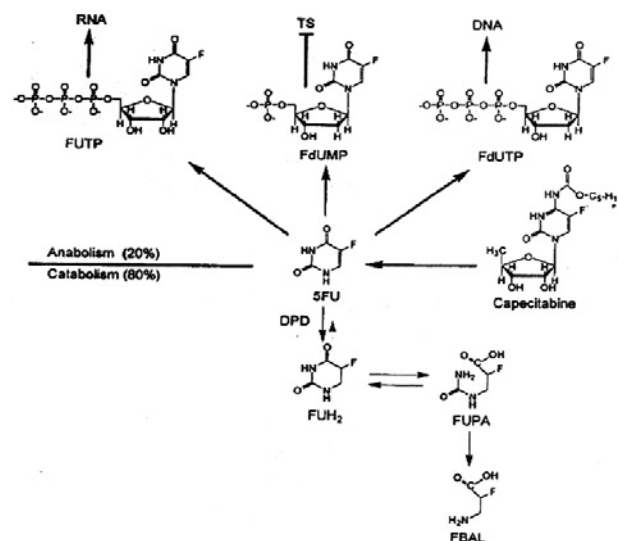


Рис. 1. Метаболизм 5-фторурацила

5-ФУ при врожденном дефекте DPD может привести к летальному исходу, рутинный скрининг подобных аномалий пока не включён в стандарты клинической онкологии. Единственным фактором, ограничивающим внедрение данного молекулярного теста, является высокая стоимость секвенирования ДНК [21].

**Иринотекан (кампто CPT-11).** Иринотекан представляет собой полусинтетический аналог растительного алкалоида камптотецина. В основе механизма противоопухолевого действия иринотекана лежит его способность блокировать фермент топоизомеразу I, которая участвует в процессе репликации и транскрипции ДНК, разворачивая для этого на время двухнитевую спираль ДНК. Связываясь с топоизомеразой I, иринотекан стабилизирует ДНК в развернутом состоянии, что приводит к ее разрывам. В печени иринотекан превращается в активный метаболит 7-этил-10-гидроксикамптотецина (SN-38), обладающий в 1000 раз большим сродством к ферменту, чем сам иринотекан. SN-38 выделяется с желчью и, всасываясь из кишечника обратно в кровь, также «работает» как ингибитор топоизомеразы. Физиологическая инактивация SN-38 осуществляется посредством глюкуронидации, выполняемой ферментом уридин-дифосфат-глюкуронозил-трансферазой 1A1 (UGT1A1) [22]. Один из полиморфизмов фермента UGT1A1 заключается в вариативности количества ТА повторов в промоторной области гена. Большинство людей гомозиготны по аллелю (ТА)<sub>6</sub>, ассоциированному с нормальной экспрессией UGT1A1. Некоторые индивидуумы гетеро- или гомозиготны по варианту (ТА)<sub>7</sub> (UGT1A1\*28), который характеризуется сниженной транскрипцией гена (5-20% людей) [7]. В то время как аллель UGT1A1\*28 характерен преимущественно для представителей белой расы, у азиатов низкоактивный вариант UGT1A1 связан с полиморфизмом G211A (Gly71Arg) [23].

Большинство исследователей сходятся на том, что присутствие вариантных аллелей гена UGT1A1 сопряжено с повышенной токсичностью иринотекана [38]. Воспроизводимость подобных наблюдений привела к тому, что тест на полиморфизм UGT1A1 получил поддержку FDA. Для пациентов, которые гомозиготны по аллелю UGT1A1\*28, рекомендуется снижение стартовой дозировки препарата. В то же время, многие специалисты обсуждают целесообразность увеличения дозы иринотекана у носителей нормального генотипа UGT1A1 [38, 51, 21]. Выявление аллеля UGT1A1\*28 возможно с помощью ПЦР-теста в специализированном учреждении.

## Прогностические факторы эффективности противоопухолевой терапии

следует разделить на две группы: стандартные и экспериментальные.

К **стандартным** относятся наиболее изученные на сегодняшний день рецепторы стероидных гормонов (эстрогенов и прогестеронов), рецепторы эпидермального фактора роста HER-2, CD20, C-kit.

Экспериментальные маркеры эффективности противоопухолевой терапии представлены следующей группой: мутации EGFR, экспрессия ERCC1, DPD, TS, TP (тимидинфосфорилазы),  $\beta$ -тубулина, микросателлитная нестабильность.

## Стандартные прогностические факторы эффективности противоопухолевой терапии

**Статус гормональных рецепторов при раке молочной железы.** Как и для многих таргетных препаратов назначение гормонотерапии при раке молочной железы (РМЖ) допустимо только при наличии мишени в опухолевой ткани: эстрогеновых (ER) и прогестероновых рецепторов (PR). Многолетний опыт показывает, что наибольшая эффективность антиэстрогеновой терапии наблюдается, если опухоль экспрессирует и ER, и PR [28]. Однако известно, что до 15% ER-позитивных опухолей молочной железы не отвечают на лечение тамоксифеном, а наоборот при приеме препарата отмечается бурный рост опухоли. Благодаря достижениям современной фармакогенетики доказано, что помимо статуса мишени как таковой, ответ на лечение препаратами может опосредоваться другими молекулярными характеристиками опухоли. Так, гиперэкспрессия онкогена HER-2 ассоциирована с пониженным эффектом антиэстрогеновой терапии даже в случае ER(+)PR(+) РМЖ [11].

G. Arpino с соавторами в 2004 году опубликовали результаты широкомасштабного анализа клинико-биологических особенностей опухолей и эффективности адъювантной гормонотерапии тамоксифеном у 40 тысяч больных РМЖ, положительных по эстрогеновым рецепторам (ER+) и отрицательных по рецепторам прогестерона (PR-). Результаты исследования подтвердили опубликованные ранее сообщения, что опухоли с ER(+)PR(-) характеризуются частой гиперэкспрессией HER-2 и низкой чувствительностью к тамоксифену [5].

На материале восьми адъювантных исследований группы FASG доказано, что отсутствие PR наряду с пременопаузальным статусом является независимым прогностическим фактором повышенного риска развития контралатерального РМЖ. Такие больные нуждаются в тщательном маммографическом скрининге [43, 2].

Исследование K. Jirstrom с соавт. (2005) стало впечатляющим примером индивидуальных различий в ответе на таргетную терапию в зависимости от статуса молекул-модификаторов. Доказано, что негативный эффект тамоксифена на течение РМЖ строго коррелирует с присутствием амплификации онкогена *cyclin D1*. Данное открытие может привести к коренному пересмотру стандартов назначения тамоксифена. Не вызывает сомнения, что больные с увеличенной копийностью гена *cyclin D1* должны либо получать в качестве гормональной терапии антиэстрогеновые препараты альтернативного механизма действия (например, ингибиторы ароматазы), либо вовсе воздерживаться от применения антагонистов эстрогенового сигнального каскада [24].

## Рецептор эпидермального фактора роста (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) HER-2/neu

играет ключевую роль в процессах клеточного деления, естественной смерти опухолевой клетки, миграции, метастазировании, ангиогенеза. EGFR присутствует в нормальных или избыточных количествах на поверхности опухолевых клеток при РМЖ, немелкоклеточном раке легкого, плоскоклеточном раке головы и шеи, раке желудка, пищевода, предстательной железы, колоректальном раке и др. На сегодняшний день определение уровня экспрессии HER-2/neu при РМЖ является стандартом. Гиперэкспрессия/амплификация HER-2/neu обнаруживается у 20–30% больных РМЖ и является признаком высокоагрессивного течения и плохого прогноза, а также резистентности к лекарственной (химиотерапии, гормонотерапии) и лучевой терапии [1, 3, 37].

Трастузумаб (герцептин) – гуманизированное моноклональное антитело против белковых *трансмембранных рецепторов факторов роста HER-2/neu или c-erbB2*. Целесообразность назначения трастузумаба определяется только на основании повышенной экспрессии рецепторов HER-2/neu на поверхности опухолевой клетки. Для определения экспрессии может использоваться как свежий опухолевый материал, так и парафиновые блоки. Стандартом считается иммуногистохимический метод. Трастузумаб применяется исключительно при условии амплификации и/или гиперэкспрессии онкогена HER-2/neu. В случае умеренной экспрессии (++) рекомендуется проведение молекулярно-генетического теста (FISH), который позволяет выявить амплификацию гена. Назначение трастузумаба показано только при положительном FISH тесте. Обладая небольшой самостоятельной противоопухолевой активностью, трастузумаб показал способность увеличивать выживаемость больных метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией HER-2/neu. В результате проведенного рандомизированного исследования на 469 больных метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией HER-2/neu показано, что добавление трастузумаба повышает эффективность химиотерапии [13]. В настоящее время комбинация паклитаксел + трастузумаб рекомендована FDA в качестве химиотерапии I линии метастатического РМЖ с гиперэкспрессией HER-2/neu [21].

**CD20 как антиген-мишень.** CD20 – трансмембранный поверхностный антиген, который экспрессируется только предшественниками В-клеток и зрелыми В-клетками, и участвует в регуляции роста и дифференцировки В-лимфоцитов [45].

Антиген CD20 обладает рядом свойств, которые делают его привлекательной мишенью для терапии неходжкинских лимфом (НХЛ) моноклональными антителами. CD20 интенсивно экспрессируется более, чем на 95% клеток В-клеточных НХЛ, но отсутствует на поверхности стволовых клеток, нормальных зрелых плазматических клеток и клеток других нормальных тканей. CD20 присутствует на поверхности злокачественных плазматических клеток у 20% больных множественной миеломой, 50% больных