

А.А. Ковалев, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии Запорожской медицинской академии последипломного образования

Онкохирургия в постгеномную эру

Окончание. Начало в № 4

Молекулярно-генетические аспекты неoadьювантного и адьювантного лечения колоректального рака

Современным стандартом лечения операбельного рака прямой кишки, принятым в большинстве западных стран, является инфузия 5-фторурацила в сочетании с предоперационной лучевой терапией, последующая тотальная мезоректумэктомия и еще 4 цикла адьювантной химиотерапии (5-фторурацил). При такой схеме лечения количество локальных рецидивов обычно составляет менее 10%, однако частота отдаленных метастазов находится на уровне 30-35%. В связи с этим была предпринята попытка разработать такую стратегию лечения, которая позволила бы в предоперационном периоде за счет системной терапии элиминировать возможные микрометастазы и тем самым уменьшить впоследствии частоту клинической диссеминации.

В клинических исследованиях II и III фазы были изучены пероральные фторпиримидины, новая генерация цитотоксических химиопрепаратов (оксалиплатин, иринотекан), а также таргетные препараты (цетуксимаб и бевацизумаб) в сочетании с неoadьювантной лучевой терапией при операбельном раке прямой кишки. Иринотекан и оба таргетных препарата не улучшили результаты лечения раннего рака прямой кишки в отличие от пероральной фторпиримидина (капецитабина) и производного платины III поколения (оксалиплатина).

Это привело к тому, что сегодня в качестве примера оптимальной терапевтической концепции активно обсуждают новую стратегию лечения рака прямой кишки, а именно: проведение индукционной химиотерапии. Этот режим был предложен в качестве альтернативного на ASCO-2010.

Оптимальной для лечения резектабельного рака прямой кишки была признана следующая схема: вначале 4 цикла индукционной химиотерапии (CAPOX) с целью элиминации микрометастазов, затем химиолучевая терапия (50,4 Гр) с капецитабином, затем выполнение тотальной мезоректумэктомии и далее 4 цикла адьювантной химиотерапии. Ответ на индукционную терапию при таком режиме составляет 88%, ответ после химиолучевого лечения — 97%.

Полученные результаты в целом оказались, несомненно, лучше, чем предыдущие. Однако следует заметить, что при таком подходе от постановки диагноза до операции проходит 6 мес, а у части больных ответ на терапию может вообще отсутствовать (в исследованиях наблюдали как полную патоморфологическую регрессию, так и полное отсутствие ответа). У больных с химио- и радиорезистентной опухолью таким образом могут быть потеряны сроки для радикального хирургического вмешательства. Клинические критерии не позволяют провести селекцию пациентов и прогнозировать эффективность индукционной терапии (до сих пор в большинстве случаев химиотерапия носит эмпирический характер). Новая стратегия требует проведения селекции пациентов на основании молекулярных маркеров химио- и радиочувствительности, что переводит противоопухолевую терапию в разряд персонализированной. Молекулярные маркеры прогноза уже имеются, хотя в повседневной клинической практике они используются достаточно редко.

Молекулярными маркерами ответа на химиолучевую терапию являются p53, EGFR, Ki-67, p21, bcl-2 и тимидилатсинтаза (определяет чувствительность к фторпиримидинам). Существуют также молекулярные маркеры ответа на лучевую

терапию в сочетании с биопрепаратами (цетуксимабом и бевацизумабом). Для цетуксимаба это KRAS, копии EGFR, лиганды еpигeulin, amphiregulin, Ki-67, TGF α ; для бевацизумаба — VEGF, VEGFR1, плацентарный фактор роста и циркулирующие опухольевые клетки.

Тактика неoadьювантной индукционной химиотерапии широко используется при лечении раннего операбельного рака молочной железы, неoadьювантная химиолучевая терапия все чаще применяется при лечении операбельного рака пищевода и при других локализациях.

Вопрос о проведении адьювантного (послеоперационного) лечения в онкологии чаще всего решается в пользу последнего. Это основано на современных представлениях о механизмах канцерогенеза и теории ранней диссеминации опухолевых клеток.

Общепринято, что при I стадии колоректального рака послеоперационная химиотерапия не проводится, при III стадии проводится всегда (схема FOLFOX). Учитывая гетерогенный характер больных со II стадией рака ободочной кишки, вопрос о проведении адьювантной химиотерапии решается индивидуально. Адьювантная терапия рака прямой кишки отличается от адьювантной терапии рака ободочной кишки.

Если при раке прямой кишки не проводилась индукционная терапия, в послеоперационном периоде целесообразность химиотерапии обычно определяется клиническими критериями (pT3-4, pN+, перфорация опухоли или непроходимость). В целом лечение будет тем менее эффективно, чем ниже в прямой кишке расположена опухоль. До сих пор неизвестно, существуют ли подгруппы пациентов с категориями T3N0, T1N1 и T2N1, у которых польза от адьювантной химиотерапии будет наименьшей.

Очевидно, что нужно продолжить активный поиск факторов, предсказывающих эффективность такой терапии. Проблема, к сожалению, заключается в том, что большинство характеристик опухоли, предсказывающих низкую эффективность лечения, выявляются уже после операции.

До настоящего времени максимально эффективными режимами являются схемы на основе 5-фторурацила. Продолжительность лечения составляет 6 мес.

В то же время известно, что многие опухоли обладают первичной резистентностью к 5-фторурацилу или приобретают ее в процессе лечения (кстати, предсказать индивидуальную чувствительность к фторпиримидинам сегодня вполне возможно на основании молекулярных фармакогеномных тестов). В связи с этим схемы адьювантного лечения колоректального рака постоянно усложняются. Установлено, что схема FOLFOX обладает доказанной эффективностью, а схема FOLFIRI на основе иринотекана неэффективна в режиме адьювантного лечения.

Ожидалось, что добавление таргетных препаратов к используемым адьювантным режимам химиотерапии снизит уровень рецидивов заболевания при III стадии колоректального рака. К сожалению, результаты оказались неожиданными, и данные исследований полностью опровергли эти надежды. На ASCO-2009 было доложено о неэффективности бевацизумаба, а на ASCO-2010 — о неэффективности цетуксимаба в адьювантных режимах лечения колоректального рака III стадии.

Эти исследования подтвердили, что сигнальный путь EGFR даже при отсутствии мутации KRAS не играет такой важной роли в развитии рецидива болезни, как при диссеминированной стадии заболевания, а также еще раз напомнили, насколько сложна биология опухолевого процесса.

Намного более сложной является ситуация при определении целесообразности и выборе режима адьювантной терапии у больных со II стадией рака ободочной кишки (pT3-4N0). Эти пациенты представляют неоднородную клинико-гистологическую и молекулярно-генетическую группу, в связи с чем их принято делить на подгруппы высокого и низкого риска.

К клинико-гистологическим прогностическим факторам отдаленных результатов (выживаемости, рецидивов, метастазирования) относятся адекватность хирургического вмешательства (R0-резекция), TNM-стадия (включая васкулярную, перинеуральную и лимфатическую инвазию), прорастание опухоли окружности кишки и дистальных краев, G-градация опухоли, количество и удаленных, и исследованных (!) лимфатических узлов (не менее 12), а также ответ на неoadьювантную терапию (если она проводилась). Факторами, повышающими риск рецидива, являются также urgentные ситуации (обструкция и перфорация опухоли).

Уже сегодня к факторам, влияющим на риск рецидива и выживание, принято относить некоторые молекулярно-генетические характеристики опухоли: анеуплоидию, процент клеток в S-фазе цикла, микросателлитную нестабильность, уровень тимидилатсинтазы, уровень белков Pgp 170, MRP, LRP, мутации p27, p53, гиперэкспрессию bcl-2, уменьшение экспрессии CD95, экспрессию эпидермальных факторов роста (EGFR-1, 2), экспрессию эндотелиальных факторов роста (VEGF). До последнего времени эти факторы не учитывались в повседневной клинической практике, однако в ближайшем будущем клиницистам придется пересмотреть свое отношение к молекулярным факторам прогноза.

Первым клиническим исследованием по изучению больных ранними стадиями рака ободочной кишки, в котором последующее лечение зависело от молекулярных особенностей опухоли, было Intergroup trial (E5202). Сейчас дизайн всех клинических исследований формируется с учетом генной сигнатуры. В исследовании Intergroup trial были установлены молекулярные маркеры повышенного риска рецидива заболевания (эпигенетические механизмы канцерогенеза) — микросателлитная нестабильность и утрата гетерозиготности по длинному плечу хромосомы 18. Оказалось, что при микросателлитной нестабильности прогноз заболевания лучше, однако больные резистентны к химиотерапии. Выводом данного исследования является необходимость изучать наличие в опухолевой ткани маркеров микросателлитной и хромосомной нестабильности: MSI-тест или ИГХ-тест hMLH1 (доступное иммуногистохимическое исследование).

Следует иметь в виду, что при гиперметилировании hMLH1 происходит нарушение репарации ДНК и больные не отвечают на терапию 5-фторурацилом, хотя хорошо отвечают на иринотекансодержащие режимы (здесь кроется определенное противоречие, поскольку иринотекан не рекомендован для адьювантного лечения колоректального рака).

Лечение диссеминированного колоректального рака в постгеномную эру

Характерной тенденцией лечения больных с диссеминированным колоректальным раком в течение последнего десятилетия является расширение показаний к хирургическому и медикаментозному лечению. Основанием для активной тактики у больных с продвинутой стадией заболевания являются несомненные успехи хирургии и химиотерапии в лечении метастатического колоректального рака.



А.А. Ковалев

Хирургические достижения выражаются в снижении послеоперационной летальности, низком проценте осложнений, широком внедрении малоинвазивных хирургических вмешательств (в частности, радиочастотной термоабляции) и хороших отдаленных результатах. Достижения химиотерапии и таргетной терапии базируются на новых данных о молекулярной биологии опухоли, преодолении феномена лекарственной резистентности и принципах персонализированной терапии.

Результаты нескольких исследований показали, что отдаленная выживаемость больных метастатическим колоректальным раком существенно отличалась в зависимости от вида терапии. В случаях симптоматического лечения годовая выживаемость больных составила 25% и была практически идентичной таковой в группе больных, получавших только 5-фторурацил. Терапия схемами FOLFOX и FOLFIRI увеличивала продолжительность жизни дольше 20 мес. Получавшие комбинированное лечение (резекция метастазов печени после химиотерапии) больные демонстрировали не только 5-летнюю (33-48%), но и 10-летнюю (23-30% случаев) выживаемость (R. Adam, Ann Surg 2004). Целесообразность резекции метастазов колоректального рака в печени (если они резектабельны) сегодня не вызывает сомнений.

Большую тактическую проблему представляют пациенты с синхронной первичной опухолью и дистантными гематогенными метастазами. Оперировать подобных больных, лечить консервативно или вообще отказываться в специальном лечении? До сих пор этот вопрос окончательно не решен. На выбор лечебной тактики будет оказывать влияние не столько IV стадия заболевания по TNM, сколько соматический статус больного по Karnofsky, локализация первичной опухоли (ободочная или прямая кишка), симптомы первичной опухоли (есть, нет, незначительные) и характер метастатического поражения (минимальное, выраженное, один, два или несколько пораженных висцеральных органов). Если принято решение произвести хирургическое вмешательство, какой объем операции применить — паллиативный или симптоматический? В одном из недавно опубликованных исследований было показано, что в случае выполнения симптоматических операций выживаемость больных не превышает 12-14 мес, а при проведении паллиативных операций приближается к 48 мес.

Возможности современного противоопухолевого лечения позволяют ставить перед онкологами амбициозные цели — добиваться отдаленных результатов выживания больных с диссеминированным колоректальным раком, практикески сопоставимых с излечением (R. Adam).

Сегодня стратегия лечения больных с метастатическим колоректальным раком основана на решении двух принципиальных вопросов: есть ли шанс вылечить больного (именно в такой форме ставится вопрос в ведущих онкологических центрах, имеющих доступ к мультимодальному лечению), или шанса на излечение нет.

В зависимости от ответа может быть проведено агрессивное лечение (пациенты с потенциально резектабельными метастазами) или терапия изначально может носить сугубо паллиативный характер, причем паллиативная терапия у больных с большими симптомными опухолями, когда нужен быстрый объективный ответ для спасения жизни больного, будет отличаться от терапии у больных с индолентным течением заболевания, когда необходимости в максимально быстром ответе нет или пациент не перенесет агрессивного лечения (Expert discussion at ESMO/WCGIC June 2009, Barcelona).

Подобные сверхзадачи стало возможно формулировать только с появлением современных биотехнологий, когда в схемы химиотерапии с доказанной эффективностью были интегрированы таргетные анти-EGFR и анти-VEGFR-препараты.

Терапия метастатического рака толстой кишки должна начинаться сразу после постановки диагноза. Доказано, что пациенты, получившие все 3 химиопрепарата (5-фторурацил, оксалиплатин, иринотекан), живут достоверно дольше. Известно, что клиническая эффективность схем FOLFOX и FOLFIRI сопоставима, а эффективность схем FOLFOX и XELOX примерно сопоставима.

Современной тенденцией персонализированного лечения является изучение предиктивных молекулярных маркеров перед выбором схемы химиотерапии. Так, токсичность при терапии фторпиримидинами, в том числе пролекарством капецитабином, определяется по уровню трех ферментов биотрансформации: dihydrodipyrimidine dehydrogenase (DPD), thymidine phosphorylase (TP) и thymidylate synthase (TS). Наиболее распространенные токсические эффекты этих препаратов включают ладонно-подошвенный синдром, диарею, стоматит, тошноту и рвоту.

Предиктивными онкомаркерами ответа на терапию оксалиплатином и иринотеканом являются тесты cross-complementing gene ERCC1 и topo-isomerase-1 (Topo1). Позитивные результаты этих тестов определяют выбор не в пользу алкилирующих агентов и ингибиторов топоизомеразы I. Мутация в гене UGT1A1 предсказывает развитие тяжелой токсичности при приеме иринотекана (диарея и нейтропения) и исключает возможность использования этого цитостатика при колоректальном раке (тест применяется уже несколько лет и рекомендован FDA).

При длительном неoadьювантном лечении схемами FOLFOX и FOLFIRI перед планируемой резекцией метастазов печени следует учитывать факт цитотоксической гепатотоксичности (веноокклюзионное поражение или стеатогепатоз в зависимости от выбора препарата), что может повысить частоту послеоперационных осложнений и летальность за счет развития функциональной печеночной недостаточности и нарушенной способности к регенерации.

Добавление бевацизумаба к химиотерапии увеличивает время до прогрессирования; добавление цетуксимаба к химиотерапии также увеличивает время до прогрессирования и одновременно проявляется объективным ответом со стороны опухоли, что повышает частоту резекций первично неоперабельных метастазов в печени.

Это является несомненным достижением современной онкологии, однако мы еще многого не знаем о пользе таргетных препаратов при метастатическом колоректальном раке. Например, не определены оптимальная последовательность и режимы; до сих пор ведутся дискуссии, всегда ли использовать биотерапию в 1-й или 2-3-й линиях лечения; применять ли одновременно или последовательно анти-EGFR и анти-VEGFR-препараты (недавно закончившееся исследование вообще показало нецелесообразность этого сочетания). Принципиально не выяснена оптимальная продолжительность терапии

антителами, наконец, неизвестно, как продолжать лечение после прогрессирования заболевания на фоне применения таргетных препаратов. Особо остро стоят вопросы первичной и приобретенной резистентности к моноклональным антителам, а также проблема предиктивных молекулярных маркеров опухолевого роста, предсказывающих эффективность терапии.

О неоднозначности проблемы может свидетельствовать история использования цетуксимаба как при терапии диссеминированного колоректального рака, так и при лечении опухолей с высоким уровнем экспрессии EGFR других локализаций (плоскоклеточный рак головы и шеи и немелкоклеточный рак легкого). Клинический опыт свидетельствует, что, несмотря на, казалось бы, схожую биологическую характеристику опухолей (экспрессия рецептора EGFR), терапия моноклональными антителами к этому рецептору, а также предиктивные онкомаркеры такой терапии резко отличаются друг от друга. Это лишний раз свидетельствует о биологической гетерогенности опухолевого процесса и недопустимости обобщений и предсказаний клинического эффекта на основании присутствия в опухолевой ткани всего лишь одного молекулярного маркера канцерогенеза.

Известно, что цетуксимаб блокирует передачу сигнала от рецептора EGFR, угнетая тем самым нисходящие внутриклеточные сигналы, а также уничтожает раковые клетки путем механизма антителозависимой цитотоксичности. Эффективность препарата зависит от KRAS-статуса опухоли (исследование CRYSTAL). В опухолях выявляют дикий и мутантный тип гена KRAS. При диком типе белок активируется лишь временно в ответ на стимул от рецептора EGFR, при мутантном – постоянно находится во включенном состоянии, что приводит к «короткому замыканию» и непрерывающейся стимуляции сигнальной цепи.

До последнего времени было известно, что препарат эффективен при опухолях с диким типом, а резистентность к цетуксимабу обусловлена наличием мутации в гене KRAS. Однако мутации KRAS выявляются только у 30-40% больных, у которых лечение цетуксимабом оказывается неэффективным. Каковы же другие причины резистентности к цетуксимабу? Оказалось, что основные эффекты KRAS осуществляются посредством активации белка BRAF (серинтреониновая киназа), а мутации BRAF встречаются у 10% больных колоректальным раком, и они также связаны с резистентностью к цетуксимабу. Поэтому блокада онкогенной активации сигнального пути KRAS/BRAF комбинированной терапией ингибиторами EGFR и BRAF/MAPK может восстановить чувствительность клеток к моноклональным антителам.

Если ранее перед планируемой терапией ингибиторами EGFR в стандарт диагностики входило только определение гена KRAS, которое позволяло выявить до 40% опухолей, не чувствительных к цетуксимабу, то в обновленные стандарты персонализированной терапии колоректального рака NCCN уже вошло определение мутации гена BRAF. Определение мутаций генов KRAS и BRAF V600E позволяет, в свою очередь, выявить до 60-70% случаев резистентности к такой терапии. Внесение BRAF в стандарт диагностики является очередным важным шагом на пути к развиту персонализированной медицинской помощи в онкологии.

Сегодня известно также, что у 40% больных колоректальным раком мутации KRAS и BRAF V600E отсутствуют, а резистентность к цетуксимабу все же имеется. В ближайшее время, вероятно, будет объявлено о новых обязательных предиктивных маркерах анти-EGFR терапии. Таковыми, по всей видимости, будут amphiregulin (AREG) и ephregulin (EREG) – лиганды рецептора EGFR (высокий уровень экспрессии этих лигандов обеспечивает

опухолевую прогрессию за счет избыточной активации рецептора); PTEN (phosphatase and tensin homologue) – низкая экспрессия обуславливает резистентность к анти-EGFR терапии; PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase) – мутация также обуславливает резистентность к анти-EGFR терапии.

Активно изучаются и другие механизмы резистентности ингибиторов EGFR, не связанные с генетическими мутациями. К таковым относятся потеря рецептором внеклеточного домена, который связывается соответствующим лигандом (такой рецептор называется EGFR variant III – EGFRvIII), интернализация и деградация рецептора с последующим его убиквитинированием и активацией пути HER3-PI3K/AKT, транслокация мембранного рецептора EGFR в ядро с активацией SFKs, эпителиально-мезенхимальный переход злокачественной клетки с утратой эпителиальных антигенов и активацией мезенхимальных путей AKT и STAT3.

Новая эра в онкологии, связанная с терапией моноклональными антителами, началась после того, как будущий лауреат Нобелевской премии Stanley Cohen в 1962 г. изолировал и охарактеризовал протеин, стимулирующий пролиферацию эпителиальной клетки (эпидермальный фактор роста, EGF). Сразу за этим открытием Graham Carpenter открыл мембранный протеин – рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), с которым связывается лиганд EGF. В 1980-х гг. было установлено, что многие эпителиальные раковые клетки экспрессируют рецептор EGFR, и это дало повод John Mendelsohn и его коллегам начать разработку серии моноклональных антител для лечения рака, включая и mAb225 (C225) – будущий препарат цетуксимаб.

Ближайшие перспективы биотерапии рака толстого кишечника Терапия против рецепторов факторов роста

Наиболее существенным недостатком монотерапии антителами является то, что они блокируют только один из многочисленных мембранных рецепторов клетки и не влияют на ту популяцию клеток, у которых данного рецептора нет. Это создает благоприятные условия для выживания и репопуляции отдельных клеточных клонов в опухоли. Таким образом, высокая специфичность моноклональных антител, являющаяся их несомненным преимуществом, одновременно оказывается и их недостатком, поскольку не может обеспечить всю полноту терапевтического эффекта из-за биологической гетерогенности опухоли, к тому же большие размеры молекул моноклональных антител ограничивают их проникновение вглубь опухолевой ткани. Одной из перспективных стратегий лечения, альтернативной терапии моноклональными антителами, является использование малых молекул – ингибиторов киназ, которые блокируют внутриклеточный киназный домен мембранного рецептора злокачественной клетки.

При проведении анти-EGFR терапии моноклональным антителом к эпителию только лишь одного рецептора не следует забывать, что существует целое семейство рецепторов эпидермального роста: ErbB1 (EGFR), ErbB2 (HER2), ErbB3 и ErbB4, и окончательная их роль в механизмах канцерогенеза той или иной опухоли до конца не изучена. Опухолевая ткань неоднородна и характеризуется вариабельностью набора антигенов. Например, появляется все больше данных о роли рецептора HER3 во время прогрессии рака толстого кишечника (коэкспрессия с EGFR, обуславливающая резистентность к терапии моноклональными антителами). В некоторых клинических исследованиях этот рецептор уже является объектом таргетной терапии.

Предпринимаются и другие активные попытки преодолеть резистентность опухоли к анти-EGFR терапии: изучается

эффективность цетуксимаба в сочетании с леналидомидом при мутантном KRAS, новое антитело GA201 – при мутантном типе KRAS, смесь двух антител Sym004 к рецепторам EGFR1 и EGFR3.

Объектом для таргетной терапии при метастатическом колоректальном раке являются не только рецепторы эпидермального фактора роста, но и другие мембранные рецепторы факторов роста (IGFR, C-Met, PDGFR, Eтa, Eтb) и рецепторы ангиогенеза (VEGFR 1, 2, 3; PDGFR).

Инсулиноподобный фактор роста (IGF) является важнейшим фактором роста в эмбриогенезе и в пубертатном периоде, а также играет критическую роль в пролиферации, дифференциации, апоптозе, трансформации и метастазировании злокачественной клетки. Подтверждено наличие гиперэкспрессии IGF 1, 2 при колоректальном раке. Рецепторы IGF 1, 2 уже являются объектом таргетной терапии по двум направлениям: моноклональные антитела и малые молекулы. Активно изучаются комбинации MK0646 + FOLFIRI при диком типе KRAS, MK0646 + цетуксимаб при рефрактерном раке при диком типе KRAS, а также секвенсинг-терапия (цитотоксические агенты и моноклональные антитела).

Фактор роста гепатоцитов (HGF/SF) является большим мультимодальным протеином и лигандом рецептора c-Met (был открыт в 1980 г. как протоонкоген). Активация лигандом, димеризация и фосфорилирование этого рецептора индуцируют пролиферацию, выживание и миграцию/инвазию; таким образом, активация пути c-Met стимулирует многие функции клетки – митогенез, мотогенез, морфогенез. Это касается многих типов клеток (эпителиальных, эндотелиальных, гемопоэтических, нейтроцитов, меланоцитов, гепатоцитов).

Гиперэкспрессия/амплификация c-Met часто встречается при колоректальном раке и обуславливает рост первичной опухоли и метастазов (особенно в сочетании с мутацией KRAS), а также ассоциируется с высокой стадией и плохой выживаемостью.

Уже существуют две перспективные терапевтические стратегии блокирования рецептора c-Met: моноклональные антитела к эктодомену c-Met (AMG102, AV-299 и SCH-900105) и малые молекулы TKIs (ARQ197, XL880 – дуальный ингибитор c-MET/VEGFR2). Во II фазе изучается также комбинация панитумумаба с AMG-102 или AMG-479 при диком типе KRAS.

Рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) является трансмембранным протеином, вовлеченным в процессы канцерогенеза. Он участвует в аутокринной стимуляции роста, стимулирует ангиогенез и формирует строму за счет регуляции функции фибробластов. PDGFR существует в виде 5 димерических изоформ (хотя функция всех рецепторов схожа: димеризация, активация, фосфорилирование, передача сигнала). Гиперэкспрессия рецепторов обнаруживается при многих опухолях, в том числе при колоректальном раке.

В клинике широко известны и с успехом применяются 3 неселективных ингибитора тирозинкиназы PDGFR: иматиниб, сорафениб и сунитиниб. Для лечения диссеминированного колоректального рака сейчас изучаются следующие терапевтические схемы: XELOX (CapOX) + бевацизумаб ± иматиниб; иматиниб + панитумумаб; сорафениб + FOLFOX (FOLFIRI); сорафениб + цетуксимаб; сунитиниб + FOLFIRI. Следует отметить, что данные схемы изучаются в качестве терапии 2-3-й линии у больных с предварительно активным лечением метастатическим колоректальным раком, то есть в условиях приобретенной лекарственной резистентности. Это делает результаты исследований особенно интересными.

Продолжение на стр. 36.

А.А. Ковалев, д.м.н., профессор, заведуючий кафедрою онкології Запорізької медичної академії післядипломного образования

Онкохирургия в постгеномную эру

Продолжение. Начало на стр. 34.

Антиангиогенная терапия

Начало учения об опухолевом неоангиогенезе связано с именем Volkman (концепция была сформулирована на протяжении 1960-1971 гг.). В 1983 г. Dvorac изолировал эндотелиальный фактор роста (VEGF), а Napoleon Ferrara из компании Genentech очистил и клонировал VEGF.

VEGF и его рецептор VEGFR1 играют ключевую роль в регуляции ангиогенеза и принимают непосредственное участие в пролиферации, миграции и адгезии эндотелиоцитов, формировании новых капилляров, увеличении сосудистой проницаемости, а также выступают в качестве основного фактора выживания вновь образованных сосудов опухоли. Ингибирование опухолевого неоангиогенеза (формирование новых сосудов) и васкулогенеза (образование сосудов из уже имевшихся ранее) с помощью бевацизумаба является общепринятой и перспективной лечебной стратегией при раке различных локализаций, в том числе при диссеминированном колоректальном раке.

VEGF и его рецептор VEGFR1, который блокирует бевацизумаб, являются основными, но не единственными участниками патологического неоангиогенеза. К проангиогенным факторам, запускающим каскад неоангиогенеза, особенно на стадии опухолевой прогрессии, относятся и другие многочисленные факторы роста: PDGF, IGF, TGF α , TGF β , bFGF, EGF, HGF, ANG, IL-4, IL-8. Эти лиганды действуют через собственные мембранные рецепторы. Очень стимулирует неоангиогенез и гипоксия опухолевой ткани.

К этому надо добавить, что ангиогенез, лимфангиогенез и пролиферация реализуются не через один, а посредством целого семейства рецепторов эндотелиальных факторов роста VEGFR 1, 2, 3, причем у каждого рецептора имеются свои лиганды. Рецептор PDGFR вовлечен в процессы ангиогенеза, и пролиферации. Рецептор VEGFR3 отвечает исключительно за процессы лимфангиогенеза.

Из сказанного следует, что эффективно заблокировать опухолевый неоангиогенез и лимфангиогенез с помощью одного моноклонального антитела проблематично. Кроме того, при реализации эффекта блокады неоангиогенеза лекарственным путем наружные слои солидной опухоли будут получать кислород способом диффузии.

Мишенями современной антиангиогенной терапии являются рецептор VEGFR1 и его лиганд VEGF, однако путей реализации этой проблемы несколько. Помимо моноклональных антител к рецептору (бевацизумаб), разрабатываются антитела к эндотелиальному фактору роста, которые связывают и нейтрализуют свободный VEGF. Перспективным является создание малых молекул TKIs, воздействующих непосредственно на внутриклеточный домен рецептора (тирозинкиназу VEGFR) и блокирующих соответствующий внутриклеточный сигнальный путь. Интересным направлением является создание растворимого VEGFR, который связывает и нейтрализует VEGF. Уже изучаются рибозимы, расщепляющие мРНК рецептора VEGFR и олигонуклеотидные аптамеры, предупреждающие синтез VEGF.

Почему все же необходимо настаивать на изучении предиктивных биологических онкомаркеров при проведении/планировании антиангиогенной терапии? Клинические наблюдения показывают, что проводимое лечение одинаково эффективно не у всех больных; доза и режим

введения бевацизумаба могут отличаться; некоторые пациенты первично резистентны к антиангиогенной терапии, у других резистентность чаще возникает уже в процессе лечения. Наконец, для здравоохранения и самого пациента важны такие критерии терапии, как стоимость/эффективность.

Поскольку пока реально существует единственный фармакологический путь блокады неоангиогенеза с доказанной клинической эффективностью (бевацизумаб), необходимо изучать биомаркеры для прогнозирования эффективности антиангиогенной терапии именно этим моноклональным антителом. На ASCO-2009 активно обсуждались фармакодинамические, прогностические, предиктивные и суррогатные маркеры антиангиогенной терапии. Среди наиболее важных были системное артериальное давление, циркулирующий эндотелиальный фактор роста (VEGF), предиктивные молекулярные маркеры (TSP2, KRAS), циркулирующие опухолевые клетки, функциональные маркеры (rGBM), маркеры токсичности, определяющие риск гипертензии и риск перфорации полых органов (VEGF-634CC и VEGF-1498TT), а также молекулярные маркеры лекарственной резистентности – rGBM и CPCs.

Казалось бы, наиболее информативным онкомаркером могла бы стать концентрация VEGF в плазме, однако было установлено, что она коррелирует только с выживаемостью без прогрессирования при немелкоклеточном раке легкого, выживаемостью без прогрессирования при раке почки и временем до прогрессирования при распространенном раке молочной железы. Уровень концентрации VEGF в плазме не является прогностическим/предиктивным фактором для других видов рака, в том числе и колоректального.

Поскольку VEGF играет ведущую роль в регенерации печеночной паренхимы, следует учитывать также тот факт, что дооперационная антиангиогенная терапия может увеличить количество осложненных после резекции метастазов колоректального рака печени.

Заключение

Хирургическая операция как терапевтическая опция, будучи интегрированной в общую парадигму лечения онкологического пациента, еще долго будет оставаться основой лечения рака большинства локализаций. В то же время системная противоопухолевая терапия, становясь все более эффективной, модифицирует течение онкологического процесса, тем самым изменяя и дополняя объем хирургического вмешательства. Сегодня неоадьювантное и адьювантное лечение опухоли все больше основано на геномных и протеомных технологиях, позволяя приблизиться к реализации концепции индивидуализированной терапии.

В свою очередь, уже не вызывает сомнений тот факт, что хирургическое вмешательство при раке обладает системным биологическим эффектом и может как улучшить, так и ухудшить индивидуальный прогноз у онкологического больного. Это требует проведения более тщательной селекции пациентов не только в зависимости от клинической стадии заболевания, но и на основании молекулярных прогностических и предиктивных онкомаркеров.

Чем дальше онкология будет эволюционировать в сторону совершенно новой науки, основанной на принципах системной биологии, тем больше будут меняться и усложняться требования к онкохирургии.

Р.А. Абизов, д.м.н.,

Рак гортани: современные

За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я, онкологічна захворюваність у світі за період 1999-2050 рр. збільшиться з 10 до 24 млн випадків, а смертність – з 6 до 16 млн на рік. Згідно з розрахунками Міжнародного агентства з дослідження раку в Європі щорічно слід очікувати 2,9 млн нових випадків захворювання на рак і 1,7 млн смертельних випадків від цієї хвороби (P. Boyle, J. Ferlay, 2005).



Р.А. Абизов

Проблема онкопатології залишається важливою й актуальною в усьому світі, не є винятком і наша країна. В Україні за останні 10 років кількість пацієнтів із злоякісними захворюваннями зросла в 1,6 разу (В.І. Троян, 1999, Е.В. Лукач, 2000; Р.А. Абизов, 2004; В.І. Троян, 2005; Ф.Д. Евчев, 2007). За даними канцерреєстру України, щороку рак виявляють приблизно в 160 тис. осіб, що становить 0,32% населення країни; умирають унаслідок злоякісного процесу близько 100 тис. хворих (0,2% населення). Для порівняння: у США з 247 млн мешканців щороку злоякісні новоутворення діагностуються в близько 50 тис. осіб, що становить лише 0,02% населення країни (Ф.Д. Евчев, 2007).

Приблизна питома вага злоякісних новоутворень ЛОР-органів у структурі онкопатології становить 7,5-8%. За даними іноземних авторів, рак гортани займає 1-ше місце серед пухлин ЛОР-органів: в Іспанії – 60,6% (М. Esteller et al., 1999); у Німеччині – 44,5% (Н. Maier et al., 1990); у Росії – 40-60% (П.Г. Битюцький, Е.І. Трофимов, 1999). Рак гортани за питомою вагою посідає 1-ше місце й серед населення Київської області та становить сьогодні 49,5-51,5% (С.С. Самойленко, Я.В. Шкоба, 2005), причому максимальна кількість випадків виникнення цього захворювання спостерігалась у 1991 р., тобто через 5 років після аварії на ЧАЕС (Р.А. Абизов і співавт., 1993).

Невизначеність і бідність клінічної симптоматики та недостатня онкологічна настороженість як населення, так і медичних працівників призводять до того, що в нашій країні більш як у 60% випадків злоякісні новоутворення ЛОР-органів діагностуються на пізніх (III і IV) стадіях розвитку захворювання (Е.В. Лукач, 2000; Р.А. Абизов, 2004; Ф.Д. Евчев, 2007).

В онкоотоларингологічній практиці, як і в онкології взагалі, розроблені й широко застосовуються різноманітні методи обстеження хворих з пухлинними процесами: від ендоскопії, мікроскопії, волоконної оптики до сучасних інтраскопічних методів діагностики – ультразвукового, термографічного, радіонуклідного досліджень, комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії. Водночас залишаються актуальними традиційні методи обстеження: детально зібраний анамнез життя і захворювання, огляд хворого, пальпація, оцінка стану регіонарних лімфатичних вузлів.

Провідна роль у диференційній діагностиці між запальним процесом, доброякісними і злоякісними пухлинними вогнищами залишається за патогістологічним аналізом, матеріал для якого отримується шляхом звичайної або прицільної біопсії. Але, на жаль, на результат біопсії має вплив наявність перифокального запалення, яке оточує пухлинне

вогнище, а також ендofітний (інфільтративний, підслизовий) ріст новоутворення.

Відомо, що за типом росту як доброякісні, так і злоякісні пухлини поділяються на 3 групи: екзофітні, інфільтративні (ендофітні) і змішані. Спостереження останніх років свідчать про зменшення кількості екзофітних пухлин верхніх дихальних шляхів (15-32%) і зростання питомої ваги ендofітних та змішаних (68-85%). Чому ми вважаємо змішаний тип росту ближчим до інфільтративного і об'єднуємо їх в одну групу? Змішану (за типом росту) пухлину можна образно порівняти з айсбергом: на поверхні «океану» (слизової оболонки) піднімається «голова» утворення (10-15%), а «тіло» (85-90%) знаходиться в товщі розташованих нижче тканин (підслизово). Отже, виникають значні труднощі для диференціації процесу, не кажучи вже про визначення параметрів вогнища. У зв'язку з цим комплексні діагностичні заходи є вкрай необхідними.

Ранньою діагностикою злоякісного процесу вважається виявлення внутрішньоepітelialного раку (cancer in situ), своєчасною – виявлення новоутворення на ранніх стадіях (T₁-T₂). До несвоечасної (пізньої) діагностики слід віднести задоволені процеси у стадіях T₃ і T₄, а також будь-якої стадії T в поєднанні з регіонарними (N₁, N₂, N₃) та віддаленими (M₁) метастазами раку.

Починаючи бесіду з хворим, вислуховуючи його скарги, збираючи анамнестичні дані, лікар-онкоотоларинголог повинен керуватися поняттям онконастороженості. Необхідно брати до уваги різноманітність клінічних проявів пухлинних процесів у ЛОР-органах, яка залежить від типу росту пухлини, її морфологічної будови, локалізації і поширеності ураження та супутніх запальних явищ.

На жаль, скарги хворих за наявності новоутворень на ранніх стадіях (ефективність лікування раку гортани в цьому періоді сягає 95-98%) не відрізняються від таких у разі хронічних запальних процесів. Стандартне ЛОР-обстеження, яке включає загальний огляд хворого, пальпацію, пряму і непряму ендоскопію, мікроскопію із застосуванням волоконної оптики, також не завжди виявляє пухлинне вогнище (особливо за інфільтративного росту), але наявність певної онкологічної настороженості фахівця дозволяє підозрювати злоякісний процес. У цьому зв'язку велике значення мають інтраскопічні (променеві) методи діагностики, які не тільки полегшують проведення прицільної біопсії, а й дають специфічну семіотику вогнищового зображення.

Як відомо, за допомогою променевих (радіологічних) методів дослідження встановлюється до 80% доопераційних діагнозів. Поряд з ними застосовуються