

А.А. Ковалев, д.м.н., профессор, Запорозька медична академія післядипломної освіти

Молекулярне профілювання опухоли — шаг к персональному лечению рака

«Мы редко можем отказаться от своей любимой клинической гипотезы и продолжаем лечить больных так, как лечили их на протяжении многих десятков лет... Между тем, настало время для смены существующих парадигм».

Richard Schilsky, президент ASCO

«Для самых тяжелых болезней нужны самые сильные лекарства, точно применяемые...»

Гиппократ



А.А. Ковалев

Прогноз при лечении рака зависит от клинической стадии заболевания (TNM), биологии опухоли и проведенного лечения. Современные достижения клинической онкологии неоспоримы. И все же, несмотря на очевидные успехи в создании новых противоопухолевых препаратов, каждый день тысячи онкологических больных принимают лекарства, которые им не помогают. Для некоторых пациентов эмпирическое лечение будет полезным и безопасным. Однако для множества других больных терапия может оказаться и бесполезной, и токсичной.

К концу 90-х гг. XX ст. цитотоксическая химиотерапия достигла предела своих возможностей. Развитие молекулярной биологии и ориентация на персонализированную медицину привели к принципиально новому подходу в лечении больных с использованием молекулярных таргетных препаратов нового поколения. Блокада пролиферации раковой клетки была достигнута с помощью селективной ингибции ее основных сигнальных путей — лигандов, мембранных рецепторов, внутриклеточных белков.

Однако, несмотря на очевидные успехи нового подхода, в конце первого десятилетия постгеномной эры возникла настоятельная необходимость пересмотра и этой, новой, лечебной парадигмы, что было обусловлено большим количеством клинических неудач в связи с развитием приобретенной резистентности опухоли.

Мишени таргетной терапии и механизмы резистентности

Наиболее целостный взгляд на развитие и эволюцию рака был представлен в двух хрестоматийных статьях D. Hanahan and R. Weinberg (Cell, 2000, 2011). Исходя из характеристик, мишенями терапии должны быть не только раковые клетки с их нестабильным геномом, особым типом метаболизма, активным неангиогенезом и приобретенной способностью уклоняться от сигналов роста, циркулировать в кровотоке и метастазировать. Мишенями терапии должны быть также опухолевое микроокружение, стволовые клетки рака, а также все компоненты метастатического каскада.

Очевидно, что реализовать такую программу в рамках лечебного протокола для конкретного пациента просто невозможно, даже при использовании комбинации нескольких таргетных препаратов. Одно лекарство, даже с уникальным молекулярным механизмом действия, не может быть эффективным для лечения генетически гетерогенной прогрессирующей опухоли, в которой появляются и закрепляются многочисленные механизмы резистентности.

Частные механизмы резистентности к различным таргетным препаратам хорошо изучены. К ним относятся активация альтернативных EGFR-путей, способствующих выживанию клетки в ответ на ее лекарственное повреждение, формирование онкогенного bypass и аутокринной петли, потеря внеклеточного домена мембранного рецептора (формирование усеченного рецептора — truncated), перепрограммирование киназы, аутофагия, эпителиально-мезенхимальный переход, эпигенетические механизмы и др.

Во время прогрессии и под влиянием терапии в опухоли появляются дополнительные онкогенные мутации, меняется ее молекулярный ландшафт и развивается нестабильность генома, что сегодня принято называть геномным хаосом (W. George, Jr. Sledge, 2011).

Не только раковые клетки характеризуются индивидуальностью и изменчивостью. Кроме эпителиальных клеток изменения происходят также в опухоли-ассоциированной строме. Стромальные клетки также подвержены молекулярной эволюции, хотя и являются генетически более стабильным компонентом солидной опухоли.

Микроокружение, состоящее из доброкачественных клеток стромы, клеток иммунной системы и клеток воспаления, также влияет на эволюцию злокачественного клона и формирование вторичной резистентности к терапии.

Гетерогенность как причина неэффективности противоопухолевой терапии

Основной причиной низкой эффективности эмпирической терапии является опухолевая гетерогенность.

В течение многих десятилетий гистологи классифицировали рак по морфологическим признакам, описывая различные типы раковых клеток и их взаимоотношение со стромой опухоли.

Методы молекулярного анализа, особенно быстро развивающиеся в постгеномной эре, показали истинные масштабы опухолевой неоднородности.

Индивидуальная (интертуморальная) гетерогенность

Микрочиповая технология анализа уровня экспрессии тысяч генов позволила вначале (2000 г.) классифицировать рак молочной железы (РМЖ) на люминальный А, люминальный В, HER/2 и базальный. Несколько позже уточнение молекулярной таксономии с акцентом на базальные раки выявило дополнительные подтипы. Среди них выделяют такие, как Claudin-low (характерна экспрессия генов, аналогичная стволовым клеткам молочной железы), подтипы мезенхимальных опухолей (гены, регулирующие эпителиально-мезенхимальный переход), подтипы апокринных опухолей с экспрессией андрогенных рецепторов и активацией соответствующего сигнального пути, подтипы с активностью генов, регулирующих иммунный ответ.

Дальнейшие молекулярные исследования РМЖ были связаны с реализацией проекта METABRIC (Molecular Taxonomy of Breast Cancer International Consortium). Было установлено, что на геномный ландшафт опухоли могут влиять такие молекулярные события, как точечные мутации, инсерции, делеции, амплификации, дупликации, транслокации и инверсии. При этом оказалось, что соматическим мутациям могут подвергаться как гены, не связанные с канцерогенезом, так и гены, мутации которых при развитии рака встречаются часто (GATA3, TP53 и PIK3CA). Кроме повреждения генома при РМЖ были обнаружены различные эпигеномные нарушения (метилирование ДНК), повреждения на уровне транскрипции и микроРНК. В результате данных исследований только при люминальном А подтипе были классифицированы еще 10 различных молекулярных интегративных кластеров, влияющих на исход заболевания. Установлено также, что все четыре «основные» подклассы и новые «дополнительные» молекулярные подтипы РМЖ имеют разные профили чувствительности к противоопухолевым препаратам.

Молекулярно-генетические классификации, влияющие на особенности лечения, создаются для рака желудка, колоректальной карциномы, рака яичника и других локализаций.

Внутриопухолевая (интратуморальная) гетерогенность

Значительно большую фундаментальную проблему онкологии представляет внутриопухолевая гетерогенность. Сосуществование в опухоли нескольких субклонов с различными наборами молекулярных aberrаций и различной чувствительностью к лекарственным препаратам делает неэффективными стратегии подавления одной фракции клеток по отношению ко всей опухоли. Дополнительным неблагоприятным фактором является изменение биологии опухоли во время ее развития.

Внутриопухолевую гетерогенность принято разделять на пространственную (географическую) и временную (эволюционную).

Пространственная неоднородность предполагает присутствие молекулярно-генетических различий в отдельных регионах опухоли, генетические различия между первичной опухолью и ее метастазами, а также различия между метастазами разных анатомических локализаций.

В зависимости от уровня генетической гетерогенности наблюдаются моногенные (одинаковые генетические профили в различных географических районах) и полигенные опухоли (различные субклональные популяции клеток в различных отделах).

Принципиальные изменения в геноме во время развития опухоли происходят в трех временных точках: в момент перехода cancer in situ в инвазивный рак, во время медленной эволюции первичного инвазивного рака и во время метастатической прогрессии.

Есть много причин полагать, что рак ведет себя как открытая нестабильная экосистема, развитие которой зависит от давления окружающих факторов, таких как действие иммунной системы и гипоксии. На формирование эволюционной (временной) гетерогенности первичной опухоли активно влияет также проводимое противоопухолевое лечение.

В солидной опухоли всегда существует редкий субклон клеток критической важности, определяющий окончательный исход заболевания. Смерть пациента чаще всего наблюдается в результате воздействия на организм того клона клеток, который в момент первичного диагноза не был доминирующим и представлял не более 1% от всех клеток опухоли. Наличие таких клеток было доказано на примере злокачественной миеломы, рака предстательной железы и при опухолях других локализаций. Анализ серийных биопсий, выполненных многократно на протяжении всей истории заболевания (от момента первичной диагностики до смерти больного) показал, что выживший в результате терапии клон клеток не был доминирующим вначале и получил свое развитие после лекарственной элиминации других, «основных», быстро пролиферирующих клонов.

Выявление и ликвидация этого смертельного клона клеток, приводящего к гибели пациента, является необходимой терапевтической стратегией.

Неоднородность опухоли на уровне клетки

Большинство современных исследований молекулярных aberrаций было проведено на клетках, представляющих основную популяцию опухоли. При этом выявлялись структурные изменения ДНК, происходящие на ранних стадиях развития опухоли и приводящие к вспышкам геномной эволюции (так называемые «большие мутационные часы»). Недостатком этих методик было то, что в процессе исследований не учитывалось наличие редких субклонов с уникальными генетическими мутациями, скрытых в общей массе основных клеток. Именно в этих клетках происходит постепенное накопление точечных мутаций, способствующих обширной субклональной генетической дивергенции («малые мутационные часы»).

В настоящее время этот недостаток (исследование опухоли на уровне одного, ведущего, злокачественного клона) пытаются преодолеть. Современные методы молекулярного профилирования позволяют это сделать. Установлено, что в опухоли имеются т.н. «мутации-драйверы» и «мутации-пассажиры». Мутации-драйверы придают селективное преимущество роста клеткам, несущим такие мутации. Мутации-пассажиры такого эффекта не имеют.

Обычно только мутации-водители были объектом исследований в качестве терапевтических мишеней. Однако в последнее время внимание исследователей привлекают и мутации-пассажиры, поскольку от них зависят такие эффекты, как индукция иммунного ответа и протеотоксический стресс. Мутации-пассажиры также могут быть объектом противоопухолевых стратегий.

Накопление многочисленных мутаций, являющееся характерным для опухолей с геномной и хромосомной нестабильностью, может завершиться мутационным кризисом. При превышении оптимального порога геномной нестабильности происходит нарушение жизнеспособности и снижение численности элементов всей системы.

Методы анализа опухолевой ткани

Методы молекулярного анализа опухолевой ткани чрезвычайно разнообразны и находятся далеко за пределами классической гистологии. Сегодня эти методы включают: метод микроматриц, саузерн-блоттинг, нозерн-блоттинг, вестерн-блоттинг, гибридизацию *in situ*, полимеразную цепную реакцию (ПЦР), обратнотранскриптазную ПЦР в режиме реального времени, иммуногистохимию, иммунофлуоресцентную микроскопию, мальди-масс-спектрометрию.

Анализ опухолевой клетки можно провести на уровне генома (флуоресцентная гибридизация *in situ*, спектральное кариотипирование, сравнительная геномная гибридизация), транскрипции (технология микроматриц: профилирование экспрессии генов и РНК), протеома (двумерный гелевый электрофорез, масс-спектрометрия, поверхностно-усиленная лазерная десорбционная ионизация в режиме TOF: технология матриц + масс-спектрометрия).

Молекулярная томография тканей опухоли позволяет осуществлять визуализацию пространственного распределения белков, пептидов, лекарственных соединений, метаболитов, а также молекулярных предиктивных биомаркеров.

Молекулярному анализу должны подвергаться ткани первичной солидной опухоли, ткани реализовавшихся гематогенных метастазов (быстро растущих и клинически значимых), а также циркулирующие опухолевые клетки и циркулирующая опухолевая ДНК (показатель наличия «дремлющих» метастазов). Биопсия опухоли и метастазов должна выполняться из различных географических участков одной и той же солидной опухоли. Считается, что более информативной (и безопасной) является *liquid*-биопсия.

От эмпирической к персонализированной терапии

Опухоль, являясь открытой нестабильной биологической системой, не только демонстрирует индивидуальную гетерогенность, но и изменяет свои молекулярные характеристики на протяжении всей эволюции, и особенно — во время метастатической прогрессии. Изменениям подвергаются как основные, так и недоминирующие клоны клеток солидной опухоли, а также клетки опухолевого микроокружения.

Для подавления пролиферации всех клеток опухоли используется стратегия комбинированной терапии. Впервые концепцию комбинированного (одновременного или последовательного) лечения более 30 лет назад предложили Goldie и Coldman. Концепция объединяла такие понятия, как рост опухоли, увеличение в ней частоты мутаций, появление устойчивых клонов клеток и развитие резистентности.

Сегодня стратегия современной терапии рака включает использование комбинаций цитостатиков, цитостатиков и таргетных препаратов и даже комбинации двух таргетных препаратов (ингибиторов тирозинкиназ и моноклональных антител). В основе этой стратегии лежит подавление опухоли с помощью лекарственных препаратов, воздействующих на пул основных, быстро пролиферирующих клеток. Жизненный цикл этих клеток определяется активностью мутаций-водителей. В целом же устойчивость системы объясняется множеством факторов, в том числе активностью мутаций-пассажира, роль которых в терапевтических протоколах не учитывается.

Стратегия персонализированной терапии, являющаяся сегодня основной парадигмой противоопухолевого лечения, учитывает постоянно изменяющийся ландшафт всего «опухолевого поля»: гетерогенность клонов первичной солидной опухоли, гетерогенность циркулирующих опухолевых клеток, а также фенотипическую и метаболическую гетерогенность «спящих» раковых клеток в многочисленных метастатических нишах костного мозга и висцеральных органов.

Caris Molecular Intelligence Services

Идея выявления индивидуальных предиктивных онкомаркеров, которые могли бы предсказать результаты противоопухолевой терапии, возникла в 2008 г., когда профессор

Daniel D. Von Hoff создал уникальную лабораторию Caris Molecular Intelligence Services (США). Сегодня для молекулярного профилирования тканей опухоли в лаборатории используется комбинация методов — IHC, CISH, FISH, Next-Generation Sequencing, Sanger Sequencing, Pyro Sequencing, PCR (cobas®), Fragment Analysis.

За несколько лет молекулярная томография в этой лаборатории выполнена 65 тыс. пациентов при более чем 150 гистопатологических подтипах злокачественных опухолей. Комплексный подход, основанный на использовании не одного метода (например, только иммуногистохимического), а комбинации молекулярных методов, позволяет выявлять индивидуальные предиктивные онкомаркеры конкретного пациента и на основании этого анализа принимать решения о проведении персонализированной терапии.

Экспрессия одних белков (или амплификация генов) требует назначения соответствующих препаратов, экспрессия других белков — исключает назначение того или иного препарата. Так, экспрессия TOPO1 является предпочтительной для назначения иринотекана, экспрессия RRM1 — для назначения гемцитабина, экспрессия MGMT является основанием для назначения темозоломида или дакарбазина, экспрессия TOPO2A с одновременной амплификацией HER2 позволяет проводить терапию доксорубицином, липосомальным доксорубицином и эпирубицином.

Для назначения трастузумаба, помимо выявления экспрессии/амплификации HER/2, с целью прогнозирования

резистентности к препарату, необходимо исследовать PTEN (IHC) и PIK3CA (NGS).

С другой стороны, экспрессия TS требует избегать назначения флуороурацила, капецитабина, пеметрекседа; экспрессия SPARC (IHC), TLE3 (IHC), Pgr (IHC) требует избегать назначения доцетаксела, паклитаксела, наб-паклитаксела.

При такой комбинации онкомаркеров, как ER (IHC), HER2 (IHC), HER2 (CISH), PIK3CA (NGS), не следует назначать эверолимус и темсиролимус.

Комбинация современных методов молекулярной визуализации позволяет выявлять молекулярные предиктивные онкомаркеры для каждого известного цитостатика или таргетного препарата, применяющегося сегодня в клинической онкологии. Подобный подход, основанный сначала на проведении молекулярного профилирования тканей опухоли, выявлении в ней индивидуальных предиктивных онкомаркеров и только потом — выработке плана лечебной стратегии, получил доказательства в ряде клинических исследований. Одно из них — Bisgrove Study, в котором принимали участие TGen, Scottsdale Healthcare and Caris Dx.

Дизайн этого исследования был революционно новым. Учитывая тот факт, что каждая опухоль является индивидуальной, авторы дизайна исследования отказались от рандомизации больных на многочисленные группы, исходя из анатомической локализации опухоли или только

Продолжение на стр. 48.

Початок нової ери в індивідуалізованому лікуванні раку

CARIS MOLECULAR
INTELLIGENCE®
ENABLING PRECISION MEDICINE

Амакса Фарма представляє
унікальний та найбільш комплексний
біомаркерний аналіз пухлин у світі*

» Клінічно значимі
біомаркери виявлені в 95% випадків

» Клінічна база даних - більше
120 тисяч наукових публікацій

» Мультитехнологічний
метод визначає 55 асоціацій
«лікарський засіб/ціль»

» Складені профілі
більше 70 000 пухлин



www.amaxa.ua
www.caris-amaxa.com
www.carislifesciences.com

Інформація для лікарів. Призначено для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики.
© 2015 Caris Life Sciences 2015. Всі права захищені. TN9237 2015.
* Von Hoff et al, J Clin Oncol (suppl; abstr 4013). www.carislifesciences.com

AMAXA
WE CARE ABOUT YOUR HEALTH

Амакса Фарма
04655, Україна, Київ, пр. Московський, 28-А
тел.: +380 44 580 10 10
caris@amaxa-pharma.com

А.А. Ковалев, д.м.н., профессор, Запорожская медицинская академия последипломного образования

Молекулярное профилирование опухоли — шаг к персонифицированному лечению рака

Продолжение. Начало на стр. 46.

одного иммуногистохимического признака. В данном исследовании не было групп сравнения — каждый пациент выступал в качестве собственного контроля.

Всего в исследовании принимали участие 66 больных из 9 онкологических центров США: 27% — РГЖ, 17% — КРР, 8% — РЯ, 48% — другие локализации. Все пациенты до включения в исследование получали терапию по поводу метастатического рака по общепринятым стандартам — всего от 2 до 6 линий. После последней прогрессии продолжали терапию, основанную на молекулярном профилировании.

Результаты исследования показали, что время до прогрессирования у больных РГЖ увеличилось на 44%, при КРР — на 36%, при РЯ — на 20%, при прочих локализациях — на 16%. Следует учесть, что у всех пациентов на момент включения в исследование развилась вторичная резистентность к лекарственной терапии, и общепринятых рекомендаций по их дальнейшему лечению не было. Таким образом, сделан вывод, что для агрессивных, редких опухолей, а также прогрессирующих опухолей с развившейся резистентностью, альтернативы молекулярному профилированию и персонификации лечения не существует.

Смена дизайна клинических исследований

Отдельно следует отметить, что парадигма персонифицированной терапии в онкологии активно меняет общепринятый дизайн клинических исследований. Все громче звучат голоса о том, что результаты клинических трайлов, основанные на рандомизации и стратификации пациентов на многочисленные популяции и когорты, следует пересмотреть с учетом индивидуальной интра- и интертуморальной гетерогенности. Как результат, дизайн современных клинических исследований становится все более персонифицированным.

Примером таких новейших современных дизайнов являются Master protocols, Basket trials, Adaptive trial design и, наконец, N-of-1 studies. Основная идея новых дизайнов следующая. Спонсорами исследования выступают одновременно несколько фармацевтических компаний, имеющих для терапии рака данной локализации препараты с различными мишенями и различным молекулярным механизмом действия. В исследование включаются больные после проведения возможно полного молекулярного профилирования опухоли. Участвуя в одном исследовании, пациент, в зависимости от наличия у него соответствующих белков-мишеней, может получать поочередно наиболее эффективные препараты. Во время терапии может проводиться индивидуальная адаптация препарата по дозе или использоваться cocktailmix из комбинации различных препаратов, необходимость в которых появилась во время лечения. Опухолевая прогрессия и токсичность не являются основанием для прекращения лечения, а только для смены вида терапии. На клиническое решение влияют результаты молекулярного профилирования опухоли, которое проводится сразу же после опухолевой прогрессии или очередного курса терапии. Таким образом, в процессе исследования пациент может получать совсем не тот препарат, который ему был первоначально назначен.

Наконец, уже существуют трайлы только для одного пациента — N-of-1 studies. Этот дизайн наиболее подходит парадигме персонифицированной терапии. Подобный подход позволит в ближайшем будущем создавать индивидуальные препараты для терапии рака.

Однако, уже и сегодня протоколы персонифицированной терапии, основанные на молекулярном профилировании опухоли, широко используются в клинической практике ведущих онкологических центров США, Европы, Японии, позволяя получать клинические результаты нового уровня. В числе подобных мировых центров — Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Center for Personalized Genetic Medicine at Harvard, Institute for

Personalized Medicine at MD Anderson, Center for Personalized Health Care at the Ohio State University.

С января 2014 г. молекулярное профилирование тканей опухоли на основе платформы Caris Molecular Intelligence Services доступно в Украине. Это стало возможным благодаря компании Амакса Фарма (AmahaPharma), которая является официальным партнером компании Caris Life Sciences в области проведения молекулярного профилирования опухолевой ткани в странах Восточной Европы. С января 2014 года благодаря такому сотрудничеству молекулярное профилирование Molecular Intelligence в Украине уже прошли десятки пациентов с редкими опухолями, при которых отсутствуют стандарты терапии, а также онкологические больные с первичной и приобретенной химиорезистентностью. Получены первые результаты, которые существенно отличаются от результатов эмпирического подхода.

Возможность осуществления молекулярного профилирования в нашей стране позволила вплотную приблизиться к решению проблемы персонифицированного лечения рака.

Заключение

Опухолевая неоднородность имеет глубокие клинические последствия для онкологических пациентов. Для принятия правильных клинических решений необходимо иметь наиболее целостную картину биологии раковой клетки и ее микроокружения. Молекулярное профилирование тканей первичной опухоли, гематогенных метастазов, циркулирующих опухолевых клеток и клеток метастатической ниши позволяет сделать большой шаг к реализации программы персонифицированного лечения рака.

3

НОВОСТИ

Аденокарцинома червеобразного отростка: новые данные

Группа исследователей во главе с Elliot Asare проанализировала взаимосвязь гистологических особенностей аденокарциномы с эффективностью проведения системной химиотерапии в связи с тем, что аденокарцинома червеобразного отростка является гетерогенным заболеванием, характеризующимся муцинозностью, дифференцировкой и распространенностью процесса.

В октябре 2015 г. в журнале Cancer опубликованы результаты проведенного ретроспективного исследования, в рамках которого выполнен анализ 11 871 истории болезни, содержащихся в Национальной онкологической базе данных США (National Cancer Data Base, NCDDB). Этим пациентам в период с 1985 по 2006 гг. был диагностирован первичный рак червеобразного отростка (РЧО). Анализ показал, что более чем в половине случаев (50,3%) встречался муцинозный вариант РЧО, в 40,5% — немучинозный рак, в 2% — перстневидноклеточный рак.

Исследователи определили, что показатель 5-летней общей выживаемости (ОВ) больных с I-III ст. РЧО не зависел от гистологических особенностей аденокарциномы, в то время как при сравнении муцинозных и немучинозных опухолей выявили, что медиана ОВ у больных с IV ст., опухоль которых была высокодифференцированной, составила 6,4 и 2,3 года соответственно

($p < 0,0001$), у больных, опухоли которых были низкодифференцированными, она составила 1,5 года при муцинозном типе опухоли и 9,5 мес — при немучинозном ($p < 0,0001$).

По данным многофакторного анализа, проведение адьювантной химиотерапии больным с I-III ст. заболевания позволило увеличить ОВ в случае как муцинозного (95% ДИ; $p = 0,0002$), так и немучинозного рака (95% ДИ; $p = 0,002$). У пациентов с IV ст. заболевания системная химиотерапия увеличивала ОВ только при немучинозном типе опухоли (95% ДИ; $p < 0,0001$), тогда как при муцинозном типе ведущее значение имела степень дифференцировки опухоли. Так, например, в группе пациентов, получивших химиотерапию и имеющих муцинозный высокодифференцированный тип опухоли, медиана ОВ составила 6,4 года, а в группе больных с таким же типом опухоли, но не получивших химиотерапию, — 6,5 лет, что статистически не значимо. В то же время в группе пациентов с муцинозными низкодифференцированными опухолями медиана ОВ у пациентов, получивших или не получивших химиотерапию, составила 1,6 года и 1 год соответственно ($p = 0,0007$).

Первичный РЧО в настоящее время остается одним из самых редких злокачественных заболеваний в мире. Чаще всего он выявляется случайно во время аппендэктомии, выполняемой в связи с острым или хроническим аппендицитом. Аденокарцинома быстро инфильтрирует серозную оболочку, часто дает лимфогенные и имплантационные ме-

тастазы в органы малого таза и по своему течению и прогнозу относится к неблагоприятным формам опухолей, к которым применим комплексный подход.

Авторы исследования делают вывод, что пациентам с I-III ст. РЧО проведение адьювантной химиотерапии позволило значительно увеличить ОВ, независимо от гистологических особенностей аденокарциномы. Преимущество проведения химиотерапии у больных с IV ст. заболевания зависело от степени муцинозности и дифференцировки опухоли. Пациенты с высокодифференцированными муцинозными аденокарциномами червеобразного отростка не имели преимуществ при проведении им индукционной химиотерапии.

Источник: Cancer. 2015 Oct 27. doi: 10.1002

Предложен новый экспериментальный способ лечения опухолей головного мозга

В феврале 2015 г. в журнале Stem Cells были опубликованы результаты доклинических исследований, посвященных новому методу терапии опухолей мозга.

Группа исследователей из Гарвардского университета и Центральной больницы штата Массачусетс (г. Бостон, США) на протяжении многих лет занималась разработками в области клеточной терапии, направленной на лечение онкологических заболеваний.

В результате этих исследований с помощью генно-инженерных технологий были получены стволовые клетки, в которые ввели ген, кодирующий токсин (экзотоксин бактерий рода Pseudomonas). Эти стволовые клетки продуцируют цитотоксины, поражающие лишь клетки опухоли и не воздействующие на здоровые ткани.

Перспективностью этого метода была показана в исследованиях с использованием экспериментальной модели мышей, пораженных глиобластомой. Генетически модифицированные стволовые клетки помещали в биосовместимый гель, в составе которого их вносили в область мозга, предварительно удалив хирургическим путем большую часть опухоли. Проведенный анализ тканей мозга животных показал, что оставшиеся злокачественные клетки погибли под воздействием токсина.

Таким образом, генетически модифицированные стволовые клетки, способные производить соединения, обладающие токсическим воздействием на опухоль, могут существенно изменить стратегию терапии глиобластомы, а возможно и других опухолей.

В настоящее время эффективность нового метода исследуется на экспериментальной модели в сравнении с традиционным лечением. Предполагается, что эта перспективная методика может быть испытана в клинических исследованиях уже в ближайшие годы.

Источник: Stem Cells, V. 33, p. 589-600, 2015.

Подготовила **Снежана Галустова**