

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

Индивидуализированное лечение рака

Sapiens qui prospicit
Мудрый, кто предвидит

Extremis morbis extrema exquisita remedia optima sunt
При самых сильных болезнях нужны самые лучшие лекарства, точно применяемые

Гиппократ



А.А. Ковалев

После первых впечатляющих успехов, достигнутых в 50-60-х годах XX столетия при лечении лимфом, некоторых видов лейкоз и герминогенных опухолей, последующие онкологические достижения оказались более скромными.

Эффективность эмпирической химиотерапии первой линии для большинства химиочувствительных опухолей по-прежнему не превышает 30-40%, а при некоторых резистентных опухолях (например, при раке поджелудочной железы) цитотоксическая терапия улучшает отдаленные результаты лечения по сравнению с так называемой наилучшей симптоматической терапией не более чем на 2-3 мес. Результаты второй и третьей линий химиотерапии, а также результаты лечения неэпителиальных опухолей еще более скромные.

Прогресс в терапии рака может быть достигнут только при изменении подхода к медикаментозной терапии и реализации принципа индивидуализированного лечения рака.

Биологическая революция XXI века

Достижения в биологии, которые на рубеже веков оцениваются не иначе как «биологическая революция» начала XXI столетия, позволили получить чрезвычайно важную информацию о молекулярных механизмах канцерогенеза, охарактеризовать фундаментальные признаки опухолевого роста, изучить причины первичной и приобретенной лекарственной резистентности злокачественной клетки. Пожалуй, для лечения злокачественных новообразований в истории медицины еще не было такой благоприятной с научной точки зрения ситуации. Сегодня стало окончательно ясно, что «рак» — это не группа заболеваний, возникающих в различных органах и характеризующихся общими механизмами развития. Злокачественные опухоли, исходящие из одного органа, в пределах популяции фенотипически гетерогенны. Более того, опухоль гетерогенна даже в пределах собственных границ, в ней присутствует «иерархия клеток». В опухоли имеются стволовые клетки-убийцы, медленно растущие и неметастизирующие злокачественные клетки, которые не представляют непосредственной угрозы для жизни больного; опухоль «контаминирована» здоровыми клетками; наконец, в ней имеется физиологическое микроокружение: строма, сосуды, нервы.

В процессе своего развития опухолевые клетки накапливают онкогенные мутации и усиливают свой злокачественный потенциал. Естественное течение опухолевого процесса изменяется в процессе проведения противоопухолевой терапии. Первичные биологические свойства опухоли (ее фенотип) на стадии опухолевой прогрессии непрерывно меняются вследствие нестабильности генома. Это означает, что при каждом последующем визите больного врач может иметь дело с новой с биологической

точки зрения опухолью у одного и того же пациента. Существует множество клинических и экспериментальных доказательств, что первоначально люминальный А фенотип клеток рака молочной железы (ER+, PR+, HER/2-neu-) с течением времени может продемонстрировать полную инверсию (ER-, PR-, HER/2-neu+).

Химиорезистентность злокачественных опухолей

Клиническая эффективность химиопрепарата может зависеть от многих факторов — начиная от пола и национальности пациента (уже существуют гендерные препараты и средства, значимые с учетом расы больного) и заканчивая особенностями фармакодинамики цитостатика.

Большинство цитостатиков имеют низкий терапевтический индекс (отношение клинической пользы к токсичности). Гибель определенной фракции опухолевых клеток зависит от концентрации препарата и времени экспозиции. Неадекватная концентрация препарата в опухоли может быть связана с эффектом первого прохождения, нарушением конверсии пролекарства в активный метаболит, почечным клиренсом, метаболизмом препарата в печени, неполноценностью сосудистой сети опухоли.

Физиологическое микроокружение опухоли также формирует ее чувствительность/резистентность к цитотоксической терапии. Гипоксия (гипоксический стресс) инициирует выброс свободных радикалов, нестабильность генома, ингибирование апоптоза, что переводит опухоль в разряд химио- и радиорезистентной.

Различные пути лекарственной резистентности включают множество механизмов: «выталкивание» препарата из клетки, его внутриклеточную инактивацию, восстановление повреждения ДНК-клетки специфической системой репарации, повреждение внутриклеточных сигнальных путей факторов роста от рецепторных и нерцепторных киназ, блокаду путей апоптоза, нарушение контроля клеточного цикла (пробывание в химиорефрактерной фазе покоя G0 и игнорирование сигналов при прохождении точек невозвращения).

Механизмы лекарственной резистентности хотя и имеют общие закономерности, реализуются индивидуально в зависимости от биологических особенностей опухоли, а также генетических вариаций и полиморфизма множества специфических генов индивидуума, участвующих в метаболизме лекарственного препарата. Сегодня эти обстоятельства не учитываются в повседневной клинической практике.

От эмпирической терапии к индивидуализации лечения

В настоящее время медикаментозная терапия рака является эмпирической. Выбор лечебной тактики чаще всего основывается на характеристике опухоли с помощью клинической классификации TNM и характеристике соматического статуса пациента по Karnofsky (ECOG). Выбор комбинации цитостатиков в той или иной клинической ситуации основан на результатах многочисленных международных исследований, клинических рекомендациях или принятых национальных стандартах. Однако в настоящее время считается, что подобный подход устарел и не может способствовать индивидуализации лечения.

Реализация идеи индивидуализированного лечения основана на дальнейшем изучении биологии злокачественных опухолей, классификации опухолей различных локализаций на молекулярно-генетические подтипы, выявлении прогностических и предиктивных биомаркеров, разработке новых препаратов с уникальными механизмами действия и изучении индивидуальных особенностей метаболизма этих препаратов. Это является сложной задачей, но полученные результаты будут трудно переоценить. К тому же мировым онкологическим сообществом накоплен бесценный научный и практический опыт, что позволило вплотную подойти к реализации идеи индивидуализированной терапии рака.

Молекулярные подтипы рака

Прогресс в понимании биологии злокачественных опухолей привел к тому, что все чаще клиническая классификация рака подвергается критике и пересмотру. Во многих специализированных научных журналах публикуются дискуссионные статьи, посвященные этой теме (в частности, Brest Cancer Classification: Time for a Change. J Clin Oncol 2009; 27 (15); To bury TNM classification in breast cancer or to praise it? EJC 2007; 15 (5)). В результате появились молекулярно-генетические классификации для опухолей различных локализаций. Так, еще в 2000 г. С.М. Perou и Т. Sorlie предложили новую молекулярно-генетическую классификацию рака молочной железы (Molecular portraits of human breast tumours. Nature, 2000). Эта классификация основана на вариациях набора 496 экспрессируемых генов и корреляции генетических характеристик опухоли с отдаленными результатами лечения.

Согласно современным представлениям существуют 5 подтипов рака молочной железы: люминальный А-тип, люминальный В-тип, базальноподобный тип, тип с избыточной экспрессией человеческого эпидермального фактора роста-2 и неклассифицируемый рак молочной железы. Однако в пределах этих подтипов опухоли также демонстрируют биологическую

гетерогенность. Например, базальноподобный тип рака характеризуется не только так называемым тройным негативным статусом, но и набором других экспрессируемых генов (ER-, PR-, HER2-, cytokeratins+, vimentin+, P-cadherin+, EGFR+, PDGFR+, IGF-IR+, c-Kit + laminin, collagen type XVII, calponin 1 и caveolin 2). Это свидетельствует о том, что в пределах одной нозологической единицы «рак молочной железы» существует множество отдельных болезней, требующих различных подходов к лечению.

Молекулярно-генетические классификации разработаны и для злокачественных опухолей других локализаций. Например, гистогенетические и молекулярно-генетические подтипы рака яичника различают не только высоко- и низкодифференцированную серозную карциному, муцинозную карциному, эндометриоидную карциному и светлоклеточную карциному, которые, по сути, являются различными заболеваниями (различия в эпидемиологии, наличии предшествующих фоновых поражений яичника, отличия в закономерностях распространения и отдаленных результатах). В рамках каждой гистогенетической формы обнаружены различные молекулярные события в онкогенезе, которые определяют различный прогноз и ответ на химиотерапию. Современные руководства рекомендуют для характеристики эпителиальных опухолей яичников определять не только экспрессию p53, p21, p16 и HER/2-neu, но и мутации B-Raf/K-ras, соматические мутации бета-катенина (CTNNB1), гена PTEN, хромосомную нестабильность (гены STK6, E2F3), микросателлитную нестабильность и эпигенетические нарушения (BRCA).

Молекулярными подтипами рака ободочной кишки являются опухоли, характеризующиеся хромосомной нестабильностью, микросателлитной нестабильностью, нестабильностью генома и гиперметилированием. Для характеристики опухоли недостаточно провести качественное морфологическое и иммуногистохимическое исследование — это только начальные этапы морфологической диагностики. Иммуногистохимический и молекулярный «портреты» опухоли не являются тождественными понятиями. Золотым стандартом считается оценка профиля экспрессии определенных генов. Для этого необходимо проводить исследования на уровне генома, протеома, транскрипции (например, обратнотранскриптазная PCR в режиме реального времени или пиросеквенирование).

Факторы прогноза и современные онкомаркеры

Первый научный онкологический маркер был открыт в 1846 г. Henry Ben-се Jones. Белок Бенс-Джонса до сих пор

используется в клинике для определения характера поражения костей. Вехой в развитии учения об онкомаркерах было открытие сывороточного альфа-фетопротеина группой ученых под руководством Г.И. Абелева. Большинство известных до последнего времени сывороточных онкомаркеров не были высокочувствительными и специфичными, поэтому к их использованию в клинической практике некоторые онкологи относились с определенным скепсисом. С развитием молекулярной онкологии постепенно изменяется отношение клиницистов к биологическим маркерам опухолевого роста.

Биомаркеры – это своеобразные молекулярные метки физиологического состояния клетки на тех или иных этапах ее жизнедеятельности. Биомаркерами могут быть активные гены, их белковые продукты или любые органические вещества, производимые раковой клеткой. Специфические онкомаркеры могут выявляться с помощью соответствующих методов как в опухолевой ткани, так и в биологических жидкостях больного (крови, моче, слюне).

На смену методам иммуноферментного анализа сыворотки крови постепенно пришли новые молекулярные методики, которые позволяют обнаруживать не только единичные циркулирующие в крови опухолевые клетки, но и фрагменты опухолевой ДНК.

В практической онкологии биомаркеры применяются при проведении скрининга, для диагностики первичной опухоли, прогноза течения заболевания и мониторинга эффективности противоопухолевой терапии. В связи с этим с клинической точки зрения онкомаркеры могут быть прогностическими (предоставляют информацию об исходе заболевания независимо от проводимой терапии), предиктивными (оценка терапевтического ответа и эффективности проводимой терапии), фармакодинамическими (изменяются под воздействием таргетных препаратов) и суррогатными (используются для оценки критериев эффективности лекарственного препарата в клинических исследованиях).

Количество рекомендованных онкомаркеров для применения в онкологической практике ежегодно увеличивается. Так, в 2000 г. рекомендации ASCO по использованию онкомаркеров при раке молочной железы включали исследование сывороточных (CA15-3, CA 27, 29, SEA) и иммуногистохимических (ER, PR, Her-2/neu, Ki67, cyclin D, E, p27, p21, thymidine kinase и topoisomerase) биомаркеров. Новые рекомендации включают проведение молекулярно-генетических тестов (Oncotype DX, Mammaprint), изучение протеома и циркулирующих опухолевых клеток (American Society of Clinical Oncology, 2007). Мультигенный анализ и генная сигнатура признаны основополагающими при определении факторов риска прогрессирования рака молочной железы ранних стадий также экспертами St. Gallen.

Примерами предиктивных онкомаркеров для немелкоклеточного рака легкого являются Bcl2, bFGF; для колоректального рака – IL-6, IL-8, CD133, Ang-2, плотность капиллярной сети; для рака почки – IL-8.

Кроме прогностических онкомаркеров, характеризующих злокачественный потенциал опухоли независимо от методов ее лечения, все большее значение приобретают предиктивные онкомаркеры, влияющие на тактику лечения в зависимости от экспрессии

в клетках тех молекулярных меток, которые могут прогнозировать ответ на терапию или развитие повышенной токсичности.

Мутация гена KRAS – основной предиктивный маркер эффективности анти-EGFR терапии при раке толстой кишки

Значимость проблемы можно продемонстрировать на примере изучения предиктивного онкомаркера гена KRAS при проведении противоопухолевой таргетной терапии с помощью моноклонального антитела цетуксимаба у больных с впервые выявленным диссеминированным раком толстой кишки. Результаты лечения больных с учетом KRAS-статуса опухоли намного превосходили полученные ранее результаты. Открытие оказалось настолько значимым, что в ежегодном сообщении Американского общества клинической онкологии (ASCO) его отнесли к наиболее значимым мировым достижениям в лечении онкологических заболеваний 2008 г.

Ген KRAS (Kirsten rat sarcoma virus) был назван в честь доктора Werner H. Kirsten – руководителя отдела патологии университетского медицинского центра Чикаго, впервые описавшего молекулярный ген при саркомах крыс. У человека ген KRAS кодирует информацию о белке, играющем важную роль в биохимическом сигнальном пути рецептора эпидермального фактора роста EGFR к ядру клетки. Белок KRAS регулирует другие белки, находящиеся ниже по этой цепи.

Ген KRAS встречается в различных опухолях и может обнаруживаться в виде «дикого» и мутированного типов. При колоректальном раке «дикий» тип гена KRAS выявляют у 65% больных, мутированный тип – у 35%. При немелкоклеточном раке легкого «дикий» тип KRAS выявляют у 80-90% больных, при плоскоклеточном раке головы и шеи – у 95%. Клиническое значение мутации этого гена заключается в следующем. При «диком» типе белок активируется лишь временно в ответ на стимул от рецептора EGFR; при мутированном типе белок KRAS постоянно находится в активированном состоянии, что приводит к «короткому замыканию» и непрерывающейся стимуляции сигнальной цепи.

Моноклональное антитело цетуксимаб блокирует передачу сигнала от рецептора EGFR и угнетает нисходящие внутриклеточные сигналы за счет связывания с внеклеточным доменом рецептора. Однако блокада сигнала происходит только в опухолях с «диким» типом KRAS. При мутации этого гена активируется белок KRAS, и сигналы непрерывно поступают в ядро клетки независимо от димеризации рецептора лигандом. В результате инициации внутриклеточных сигнальных каскадов, поступающих в ядро, происходит блокирование апоптоза, стимулируется пролиферация, неоангиогенез, повышается метастатический потенциал клетки. Таким образом, для прогнозирования ответа опухоли на терапию цетуксимабом требуется обязательное изучение статуса KRAS.

Однако проблема индивидуализированной терапии рака еще более сложна, чем кажется. Об этом свидетельствует тот факт, что у 40% больных раком толстой кишки мутации гена KRAS отсутствуют, а резистентность к цетуксимабу у некоторых больных

с подобным молекулярным статусом все же имеется. Это обусловлено наличием альтернативных внутриклеточных сигнальных путей от киназных рецепторов.

В настоящее время активно изучаются новые предиктивные маркеры эффективности анти-EGFR терапии рака толстой кишки с помощью моноклональных антител. Установлено, что высокий уровень экспрессии лигандов EGFR amphiregulin (AREG) и ephregulin (EREG) обеспечивает опухолевую прогрессию за счет активации рецептора и снижает эффективность терапии цетуксимабом. Низкая экспрессия PTEN (phosphatase and tensin homologue) и мутация PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase) обуславливают резистентность к анти-EGFR терапии. Информативность определения числа копий EGFR (методом FISH или PCR) на практике не подтвердилась.

Поскольку основные эффекты KRAS осуществляются посредством активации белка BRAF (серин-треонинкиназа), исследование мутаций этого гена также является актуальным. Получены данные, что мутации BRAF встречаются в 10% случаев колоректального рака, и наличие этой мутации также связано с резистентностью к цетуксимабу. С учетом того что мутации KRAS и BRAF являются взаимоисключающими, оправданной может оказаться стратегия одномоментной блокады онкогенной активации сигнального пути KRAS/BRAF с помощью комбинированной терапии ингибиторами EGFR и BRAF/MAPK (например, с помощью моноклонального антитела цетуксимаба и внутриклеточного мультиткиназного ингибитора сорафениба). Появились сообщения, что подобная комбинация восстанавливает чувствительность клеток при их резистентности к цетуксимабу. В настоящее время иницируется проведение многоцентрового рандомизированного исследования для проверки этой гипотезы.

Таким образом, сегодня при планировании таргетной анти-EGFR терапии только один тест по определению мутации KRAS в опухолевой ткани рекомендован как обязательный. Проведение теста по изучению мутации KRAS, основанного на PCR-диагностике или на других молекулярных методиках, позволяет выработать рекомендации для лечения каждого конкретного пациента, повысить эффективность проводимой терапии и избежать неоправданных побочных эффектов у пациентов с прогнозируемой неэффективностью лечения.

Предиктивные маркеры антиангиогенной терапии

В свете расширения знаний об опухолевом неоангиогенезе продолжают дискуссии относительно того, необходимо ли у каждого пациента, у которого планируется антиангиогенная терапия, определять содержание фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), другими словами – является ли VEGF предиктивным биомаркером?

Доказано, что концентрация VEGF в плазме коррелирует с выживаемостью без прогрессирования заболевания при немелкоклеточном раке легкого (вандетаниб), выживаемостью без прогрессирования при раке почки (сунитиниб), временем до прогрессирования при раке молочной железы поздних стадий (бевацизумаб + химиотерапия). В то же время уровень концентрации VEGF в плазме не является

прогностическим/предиктивным маркером для других видов рака. Это еще раз свидетельствует о гетерогенности молекулярных механизмов канцерогенеза различных видов опухолей.

Эффективность бевацизумаба проявляется при различных типах опухолей и независимо от наличия предиктивных биомаркеров. В то же время известно, что эффективность терапии бевацизумабом у разных пациентов может отличаться, что требует применения индивидуального подхода при выборе дозы и режима лечения, а некоторые больные вообще резистентны к антиангиогенной терапии.

Вопросы антиангиогенной терапии активно обсуждались на 45-м конгрессе ASCO (2009). Было отмечено, что перед назначением бевацизумаба следует определять фармакодинамические, прогностические, предиктивные и суррогатные маркеры: циркулирующие VEGF, молекулярные маркеры (TSP2, P53/KRAS), функциональные маркеры (rGBM); маркеры токсичности (VEGF-634CC и VEGF-1498TT), повышающие риск гипертензии и риск перфораций полых органов; маркеры резистентности (rGBM и CPCs), а также циркулирующие в крови опухолевые клетки. Появляется все больше работ, свидетельствующих о роли мутации гена KRAS в эффективности терапии бевацизумабом.

Примерами предиктивных биомаркеров для рака молочной железы являются рецепторы HER2, ER/PR; для немелкоклеточного рака легкого – EGFR, для хронической миелогенной лейкемии – BCR-ABL.

В то же время на эффективность таргетной и цитотоксической химиотерапии оказывают влияние не только уникальные биологические характеристики самой опухоли, но и особенности метаболизма препарата в организме пациента. Об индивидуализированном подходе к терапии рака можно говорить лишь тогда, когда рутинно в повседневной клинической практике будут выполняться фармакогеномные тесты.

Фармакогеномика

Принцип индивидуализированного подхода в медицине, который впервые сформулировал Матвей Яковлевич Мудров (1776-1831), нельзя назвать новой лечебной стратегией. Особенно актуален он при лечении рака, поскольку в онкологии одинаковая схема терапии для всех означает неэффективное лечение для многих и одновременно недостаточное или избыточное лечение для остальных.

Индивидуализированный подход к лечению в онкологии стал стремительно развиваться после того, как в 2003 г. был завершен самый амбициозный биологический проект человечества – расшифрован геном человека (в настоящее время продолжается активная работа по составлению геномной карты рака). Получено огромное количество данных, указывающих значимость не только многочисленных онкогенов и генов-супрессоров, которые воздействуют на поведение опухоли, но и эпигенетических изменений, таких как гиперметилирование, когда функция гена оказывается «выключенной» без мутации. Эти открытия, описывающие канцерогенез в плоскости генетических и эпигенетических изменений, позволили пересмотреть основные лечебные подходы в онкологии с учетом новых знаний о фармакогеномике.

Продолжение на стр. 32.

ПРЕСС-РЕЛИЗ

**Сравнение эффективности пероральной терапии капецитабином с внутривенным введением 5-фторурацила при колоректальном раке и раке желудка**

Результаты метаанализа, включившего более 6 тыс. больных раком желудка или колоректальным раком, продемонстрировали, что терапия с применением капецитабина перорально была столь же эффективной, как и внутривенное введение 5-фторурацила.

«Эти данные подтверждают уже имеющиеся результаты отдельных клинических исследований, в которых сравнивали терапевтический эффект лечения при помощи внутривенного введения 5-фторурацила и перорального приема капецитабина у пациентов с колоректальным раком и раком желудка», — отметил профессор университета г. Глазго Джеймс Кассиди (Великобритания) на симпозиуме по гастроинтестинальному раку Американского общества клинической онкологии (ASCO-GI), проходившем 22-24 января в г. Орландо (США).

Доктор Кассиди вместе с коллегами представили результаты анализа 6 исследований, в котором сравнивались исходы у 3074 больных, получавших терапию 5-фторурацилом, и 3097 пациентов, которые принимали капецитабин.

Около 58% больных, включенных в метаанализ, составляли мужчины, средний возраст — 60 лет.

Анализ общей выживаемости выявил снижение на 5% риска смерти у пациентов, получавших капецитабин ($p=0,0703$). «Капецитабин может рассматриваться в качестве альтернативы лечению 5-фторурацилом», — считает доктор Кассиди.

В исследованиях, включенных в метаанализ, сравнивали два препарата первой линии терапии, применяющиеся в качестве терапии метастатического колоректального рака, после резекции рака ободочной кишки III стадии, в качестве второй линии терапии метастатического колоректального рака и первой линии терапии рака желудка.

Доктор Кассиди отметил, что анализ проводили на основе данных пациентов, принявших, по крайней мере, одну дозу препарата.

В анализе сравнивали терапию 5-фторурацилом в течение 22,5 мес и капецитабином в течение 23,1 мес.

ASCO GI: American Society of Clinical Oncology-The Gastrointestinal Cancers Symposium Meeting. Efficacy of Capecitabine vs 5-FU in Colorectal and Gastric Cancer: Meta-Analysis of Survival in 6 Clinical Trials. Abstract 340

**Социальная программа поддержки пациентов "Победим лимфому вместе"**

Компания "Рош Украина" выступила с инициативой социальной программы поддержки пациентов с диагнозом неходжкинской лимфомы. Цель программы — сделать лечение пациентов с неходжкинской лимфомой более доступным. Современные стандартные методы ведения пациентов с лимфомами включают лечение моноклональными антителами — иммунотерапию. Мабтера (ритуксимаб) является единственным препаратом моноклональных антител, избирательно поражающим опухолевые В-лимфоциты, которые несут на своей поверхности CD20-антиген, за счет использования естественных механизмов защиты иммунной системы от чужеродных агентов. Моноклональные антитела к CD20-антигенам «метят» лимфоциты, в результате чего иммунная система начинает воспринимать их как чужеродных возбудителей и уничтожает. Мабтера значительно более эффективна при В-клеточных CD20-положительных лимфомах по сравнению с химиотерапией и дает пациентам шанс на выздоровление и годы жизни без рецидивов и химиотерапии.

Понимая сложность проблемы заболевания и исключительную важность адекватной, своевременной терапии Мабтерой в полном объеме, "Рош Украина" предоставляет бесплатную упаковку Мабтеры 500 мг каждому пациенту, получившему четыре курса терапии Мабтерой с февраля по декабрь 2010 года. Программа значительно снижает стоимость лечения для пациентов и позволяет им получить необходимую терапию в полном объеме.

Подробную информацию о программе можно получить по телефонам: (044) 220-40-50; 8-800-300-17-20.

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

Индивидуализированное лечение рака

Продолжение. Начало на стр. 30.

Термин «фармакогеномика» обозначает науку об особенностях генома человека, с которым связаны метаболизм и действие лекарственных препаратов. Термин впервые был введен F. Vogel в 1959 г. В 1962 г. опубликована первая книга «Фармакогенетика — наследственность и ответ на лекарственные средства» (W. Kalow, 1962). Предметом изучения фармакогеномики являются полиморфизм некоторых генов, определяющих вариабельность индивидуального ответа на лекарственные препараты; различия в структуре ДНК, РНК, аллелей; полиморфизм единичных нуклеотидов, а также изучение эпигенетических аномалий (гиперметилирование).

Доля генетических факторов в формировании реакции организма на тот или иной лекарственный препарат может варьировать от 20 до 95%. Известно, что у онкологических пациентов реакция на введение одного и того же цитостатика может быть разной — от полного клинического ответа до тяжелой токсичности и даже летального исхода. Наследственная детерминированность реакции на тот или иной лекарственный препарат остается постоянной на протяжении всей жизни человека.

Хотя еще недавно фармакогеномику не считали перспективной, сегодня благодаря огромному потенциалу этой науки и современным биотехнологиям данное направление во всем мире воспринимается как революционное. Необходимость проведения фармакогеномных исследований поддерживают фармацевтические компании, практические врачи и пациенты, тем более учитывая актуальность проблем безопасности лекарственных препаратов, в частности в онкологии.

Фармакогеномные тесты для индивидуализированной терапии

Если проанализировать основные тенденции развития медикаментозной терапии рака за последние 10 лет, то становится ясно, что основные достижения получены не столько в сфере создания новых химиопрепаратов и таргетных средств, сколько в развитии молекулярно-генетических методов диагностики. Автор этой статьи был очень удивлен, когда на выставке ASCO 2009 в г. Орландо (США) обнаружил главенствующее положение не фармацевтических компаний, мировых лидеров по производству онкологических препаратов, а именно молекулярно-генетических лабораторий, предлагающих практической медицине многочисленные современные тесты для скрининга, ранней диагностики рака и проведения индивидуальных фармакогеномных исследований для персонализированной медицины.

Вообще следует отметить, что весь конгресс ASCO Annual Meeting 2009 проходил под девизом Personalizing cancer care — «Индивидуализируя лечение рака».

Стандартизация методов определения современных биомаркеров — длительный процесс. Тесты должны быть достоверными, недорогими и воспроизводимыми, а результаты тестирования —

сопоставимы в различных клинических центрах. Следует подчеркнуть, что все предлагаемые тесты являются коммерческими и рекомендованы FDA, а значит, прошли этап научного изучения и их клиническая ценность не вызывает сомнений.

Сегодня практически во всех современных онкологических клиниках перед выбором схемы химиотерапии рака проводят индивидуальные фармакогеномные исследования. Так, перед назначением тамоксифена обычно проводят тест по определению мутации одной из изоформ гена $p450$ — CYP2D6, участвующего в метаболизме эстрогена. Перед назначением 5-фторурацила проводят тест TherapID (DPYD gene), перед назначением циклофосфида — CYP2C19-тест, перед назначением антирациклинов определяют TOP2A (topoisomerase IIa). Маркерами резистентности к оксалиплатину и иринотекану являются мутации генов (ERCC1) и topoisomerase-1 (Topo1). Перед назначением иринотекана в обязательном порядке проводят UGT1A1-тест (при определенных полиморфизмах этого гена у пациентов развивается тяжелая нейтропения с диареей). Существует множество тестов, в основе которых лежит определение эпигенетических фармакогеномных биомаркеров — гиперметилирование).

В настоящее время расходы на лабораторную диагностику в развитых странах мира составляют примерно 3% от общих затрат на здравоохранение, а результаты этих диагностических тестов обуславливают принятие 70% решений клинической практики.

Возможна ли сегодня индивидуализированная медицина в Украине?

Внедрение индивидуализированного подхода к лечению рака в течение короткого срока пока еще невозможно не только в Украине, но и в странах с развитой системой здравоохранения. Для этого еще не накоплено достаточных фундаментальных знаний и не проведены соответствующие полномасштабные клинические исследования по различным направлениям онкологии. Уровень финансирования практической онкологии и исследований в области рака также переживает стагнацию не только в Украине, но и в других странах. С другой стороны, мы не имеем права игнорировать достижения современной мировой онкологии, в том числе и в сфере фармакогеномных исследований.

Для внедрения накопленных фундаментальных знаний в профилактику, диагностику и лечение рака необходимо создание национальной программы. Формирование стратегии борьбы против рака должно осуществляться с учетом современных мировых тенденций развития медицинской науки.

Первым шагом на пути реализации этой программы может быть признание того факта, что многое в подходах к лечению онкологического больного нужно изменить. И речь идет не о структурной реорганизации службы, а о принципиально новых научных подходах в лечении рака.