

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ, ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ОНКОЛОГИИ (по материалам IX Российского онкологического конгресса)

Профессор Т.Н. ПОПОВСКАЯ

Харьковская медицинская академия последипломного образования

С 22 по 24 ноября 2005 г. в Москве проходил IX Российский онкологический конгресс с участием ведущих российских и зарубежных специалистов по актуальным проблемам клинической и экспериментальной онкологии.

Преобладающее большинство докладов было посвящено вопросам медикаментозного лечения злокачественных опухолей.

Доклад проф. А.М. Гарина «Вклад лекарственной терапии в повышение общей выживаемости онкологических больных» содержал аналитический обзор динамики основных показателей эффективности противоопухолевой терапии после широкого внедрения в комплексное лечение медикаментозных технологий. Так, было показано, что лекарственная терапия сама по себе способна излечивать небольшую часть онкологических больных — это лимфогранулематоз, определенные типы неходжкинских лимфом, острый лимфобластный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, герминогенные опухоли, хориокарцинома матки. Тем не менее лекарственная терапия способна увеличивать на годы выживаемость больных остеогенными саркомами, раком молочной железы, раком яичников, колоректальным раком, раком простаты, хроническим лимфо- и миелолейкозом, миеломной болезнью, солидными опухолями в детском возрасте. На месяцы увеличивает лекарственная терапия выживаемость больных диссеминированными формами рака легких, рака желудка, пищевода, печени, поджелудочной железы. В целом медикаментозная терапия позволяет излечить 10% вновь регистрируемых онкологических больных.

То обстоятельство, что прогресс в химиотерапии опухолевых заболеваний в первую очередь определяется разработкой и созданием новых противоопухолевых препаратов, отметила проф. Н.И. Переводчикова в своем докладе «Изменение арсенала противоопухолевых препаратов за последние 15 лет и современные возможности химиотерапии опухолевых заболеваний». Это связано с прогрессом в области молекулярной биологии, позволившим понять ряд закономерностей канцерогенеза и открывшим перспективу создания принципиально новых таргетных противоопухолевых средств, мишенями которых являются рецепторы факторов роста опухоли, механизмы передачи ростового сигнала, механизмы апоптоза и неоангиогенеза. Примером таких молекулярно-нацеленных, или таргетных, препаратов, уже реально вошедших в клиническую практику, являются моноклональные антитела (МКА) к рецепторам эпидермального фактора роста (трастузумаб, или герсептин,— МКА к HER-2/неу, и цитуксимаб, или эрбитукс,— МКА к HER-1), малые молекулы — блокаторы тирозинки-

наз EGFR гефитиниб (иресса) и эрлотиниб (тарцева), ингибитор тирозинкиназы с-KIT, всех ABL-киназ и рецептора тромбоцитарного фактора роста — иматиниб мезилат, или гливек, принципиально изменивший возможности терапии миелолейкоза и гастроинтестинальных стромальных опухолей (GIST), а также МКА к рецепторам сосудистого эндотелиального фактора роста — препарат бевацизумаб (авастин), обладающий противоопухолевой активностью при колоректальном раке, немелкоклеточном раке легкого и некоторых других опухолях.

При этом особое значение приобретают критерии выбора терапевтической тактики, оценки факторов, позволяющих предсказать возможный ответ на применение конкретного препарата и его переносимость. С этой точки зрения особый интерес привлекают к себе исследования, посвященные оценке маркеров, изучению особенностей метаболизма и генетической характеристики опухолей, а также исследования по фармакогенетике, открывающие возможность индивидуализации терапевтического режима для каждого больного.

Известно, что в течение ряда последних лет в стандарты обследования больных раком молочной железы (РМЖ) входит изучение рецепторов к эстрогенам (РЭ), прогестеронам (РП) и HER-2/неу как критериев для обоснования выбора терапии и прогнозирования течения заболевания. Критически важным представляется метод определения повышенной экспрессии РЭ и РП. В настоящее время рекомендуется иммуногистохимический метод (Zafrani, 2000), подчеркивает проф. В.Ф. Семиглазов в сообщении «Общие рекомендации по адъювантному лечению рака молочной железы» (Сан-Галлен, 2005). Сейчас уже не вызывает сомнения, что эндокринотерапия показана большинству страдающих РМЖ с РЭ+/РП+ опухолями. В течение многих лет основные клинические исследования концентрировались на селективном модуляторе РЭ тамоксифене. Но исследования последних лет ориентированы и на другие эндокринные лечебные подходы, в частности, на возвращение овариальной абляции или супрессии яичников в менопаузе женщин или применении ингибиторов ароматазы (ИА) в постменопаузе. Овариоэктомия была первой формой оценки значения овариальной абляции. Она вызывает немедленное и постоянное падение продукции овариальных стероидных гормонов и, кроме того, снижает риск возникновения рака яичников у носителей предрасполагающих генов BRCA-1, BRCA-2.

Лучевое выключение функции яичников представляет собой безопасную и простую поликлиническую процедуру, но она может быть неполной или

отсроченной у некоторых женщин. Поэтому требуется биохимическое подтверждение прерывания овариальной функции. Временное ее подавление может быть достигнуто с помощью так называемых агонистов релизинг-гормонов к лютеинизирующему гормону гипофиза (ЛГРГ) или гонадотропинам (ГРГ). Этот метод безопасен, но эффект его обратим. К сожалению, пока не существует прямого сравнения перечисленных трех форм овариальной супрессии / абляции. В работе обсуждаются результаты испытаний ведущих мировых центров адъювантной терапии, включающей в себя различные виды овариальной абляции, гормонотерапию и химиотерапию у женщин в пременопаузальном периоде и с различной степенью риска рецидива и пролонгации злокачественного процесса.

Основным выводом проведенных испытаний является то, что несмотря на многочисленные достижения и прогресс в адъювантной гормонотерапии РМЖ у больных в пременопаузальном периоде, остается много невыясненных вопросов. Среди них: 1) оптимальная продолжительность супрессии овариальной функции с помощью ЛГРГ-аналогов; 2) значение супрессии овариальной функции после химиотерапии, особенно у женщин с сохраненной менструальной функцией; 3) роль комбинированной эндокринотерапии в пременопаузе (ЛГРГ-аналоги+тамоксифен или ЛГРГ-аналоги + ИА); 4) определение роли и оптимального применения ИА в пременопаузе; 5) ценность химиотерапии у пациенток с низким риском рецидива заболевания, получивших оптимальную эндокринотерапию; 6) комбинация новых методов биотерапии (например, герсептина) и эндокринотерапии.

В докладе проф. М.А. Волковой «Современные подходы к терапии хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) и волосатоклеточного лейкоза» (ВКЛ) также были отмечены принципиальные изменения в подходах к терапии этих заболеваний. Если раньше в лечении хронического лимфолейкоза господствовал так называемый выжидательный принцип, что, естественно, отражалось на результатах лечения, то с внедрением в клиническую практику пуриновых аналогов, одним из которых является флударабин, ситуация коренным образом изменилась. Так, в результате применения флударабина в качестве первой линии в зависимости от стадии заболевания лечебный эффект удается получить у 67–85% больных, причем у 50–73% достигается полная ремиссия.

Наиболее эффективной как у ранее леченных, так и у не леченных больных оказалась комбинация флударабина, циклофосфана и митоксантрона. При использовании этой комбинации у ранее не леченных больных общий положительный эффект достигается у 90–100%, причем у 60–70% — полная ремиссия; при терапии ранее леченных больных общий эффект получен у 75–78% и у 30–35% — полная ремиссия. С появлением препарата ритуксимаба, или мабтеры, представляющей собой моноклональные антитела IgG kappa типа к антигену CD20, был установлен синергизм действия флударабина и мабтеры.

Флударабин подавляет экспрессию на лимфоцитах антигенов CD46, CD55 и CD59, которые тормозят антителозависимую цитотоксичность и тем самым снижают действие мабтеры. Последующие исследования показали, что особенно эффективной является комбинация флударабина, циклофосфана и мабтеры. После 6 курсов терапии с использованием такого режима у 95% ранее не леченных больных была достигнута ремиссия, в том числе у 67% — полная. У пациентов, получавших ранее лечение алкилирующими препаратами, эффект также оказался высоким: 72% ремиссий, из них 21% — полных. Кроме того, имеются данные об эффективности мабтеры и при аутоиммунной анемии и тромбоцитопении у больных ХЛЛ.

Таким образом, имеющиеся данные позволяют считать сочетание мабтеры, флударабина и циклофосфана методом выбора в терапии ХЛЛ как у первичных больных при имеющихся признаках прогрессирования заболевания, так и у больных с рецидивами или при неэффективности алкилирующих препаратов. Применение хлорамбуцила может быть рекомендовано лишь при минимальных проявлениях заболевания в режиме первичноудерживающей терапии у пациентов без неблагоприятных прогностических признаков.

Не менее радикально изменились подходы и к терапии ВКЛ. Новейший этап его терапии связан с применением аналогов пуриновых нуклеозидов, которые стали препаратами выбора при этом заболевании. В настоящее время для лечения ВКЛ применяются два препарата этой группы: 2-дезоксикоформин (2-DCF, пентостатин) и 2-хлордезоксиаденозин (2-CdA, кладрибин, леустатин). По данным разных авторов, при лечении пентостатином полную ремиссию удается получить у 64–89% пациентов, а общая эффективность близка к 95–100% даже у ранее леченных больных. Еще более высокие результаты достигнуты при терапии ВКЛ 2-CdA (кладрибином). Многочисленные исследования показали, что в результате единственного курса терапии кладрибином ремиссию удается получить у 85–100% пациентов, причем полные ремиссии достигаются в 75–90% случаев с почти одинаковой частотой у ранее не леченных больных, больных с рецидивом заболевания и больных, резистентных к предыдущей терапии, в том числе к пентостатину. Особенно высокие результаты и отсутствие инфекционных осложнений наблюдаются в тех случаях, когда до лечения кладрибином на протяжении 3–4 мес (до нормализации гемограммы) проводится лечение IFN-а.

Таким образом, появление пуриновых аналогов впервые показало возможность излечения ВКЛ. В настоящее время среди причин смертности больных ВКЛ на само заболевание приходится лишь 5%.

Несколько докладов было посвящено фундаментальным исследованиям, открывающим перспективы создания новых таргетных противоопухолевых препаратов. В этом отношении интересен доклад «Ингибирование пролиферации раковых клеток человека с помощью siРНК», представленный группой

авторов из Сибирского отделения РАН (Е.Л. Черноволоская и др.). Известно, что гены семейства мус (с-мус, N-мус, L-мус) участвуют в контроле пролиферации, дифференцировки и канцерогенеза. При РМЖ, раке легких, нейробластоме была обнаружена амплификация генов мус, однако как при этих, так и при других опухолях усиление экспрессии мус-генов чаще всего не сопровождается амплификацией, а одной из частых причин усиления экспрессии этих генов являются мутации в промоторном районе. Антисмысловые олигонуклеотиды, направленные против генов с-мус и N-мус, интенсивно исследовались в качестве антипролиферативных агентов, однако достигнутые уровни ингибирования, необходимость использовать высокие концентрации олигонуклеотидов и вызываемые нуклеазоустойчивыми аналогами побочные эффекты делают проблематичным их применение в медицине. Исследование механизмов регуляции активности генов привело к обнаружению нового механизма подавления экспрессии генов — РНК-интерференции, заключающейся в способности двуцепочечной РНК (дцРНК) вызывать специфическую деградацию мРНК-мишени, последовательность которой комплементарна к одной из цепей дцРНК. Длинные дцРНК, попадая в клетку, подвергаются эндонуклеазному расщеплению на короткие двуцепочечные фрагменты с двумя выступающими нуклеотидами на концах цепей. Эти короткие дуплексы, получившие название siРНК (short interfering RNAs, малые интерферирующие РНК), в составе комплекса с белками образуют каталитические структуры, вызывающие направленную деградацию комплементарной им мРНК-мишени. Авторы показали, что использование синтетической siРНК-1 эффективно подавляет функцию гена с-мус у человека и тем самым ингибирует пролиферацию раковых клеток.

В докладе проф. Г.Е. Онищенко «Варианты программированной гибели клеток» показано, что в программированной клеточной гибели (ПКГ) выделяются несколько типов: апоптоз, аутофагическая гибель и программированный некроз. В свою очередь апоптоз может быть подразделен на апоптоз одноядерных клеток и митотическую катастрофу. Последняя при этом подразделяется на апоптоз собственно в митозе и апоптоз полиплоидных клеток, образовавшихся в результате патологического митоза. Не вдаваясь в подробности этого чрезвычайно интересного сообщения, следует обратить внимание на то, что понятие «программированный некроз» сформировалось недавно на основании данных о том, что существует сигнальный путь инициации некроза в ответ на связывание рецепторами таких молекул, как TNF, на фоне подавления апоптоза. Если проанализировать, в каких фазах клеточного цикла возможен тот или иной вариант гибели клеток, то складывается следующая картина.

В отличие от апоптоза, который может запускаться в разных фазах клеточного цикла, в том числе и собственно в митозе в форме митотической катастрофы, аутофагическая гибель развивается преимущественно в непролиферирующих клетках

(Go-фаза, терминальная дифференцировка). Однако если в пролиферирующих клетках подавлены механизмы апоптоза, например, инактивированы каспазы, то гибель пролиферирующих клеток осуществляется по механизму запрограммированного некроза. В условиях многоклеточного организма программа гибели поврежденных клеток определяется несколькими факторами, а ее последствия могут быть различными. При аутофагической гибели или апоптозе покоящихся и терминально дифференцированных клеток их остатки удаляются макрофагами. То же происходит при апоптозе пролиферирующих интерфазных клеток. Включение программы митотической катастрофы может вести не только к гибели делящихся клеток, но и к такому явлению, как цитогенетическая катастрофа, которая сопровождается появлением клонов анеуплоидных клеток. Эти клетки могут ускользать от апоптоза, увеличивая риск появления клонов клеток с нарушениями контроля пролиферации и гибели, т. е. опухолевых клеток. Составляющей механизма программы некроза является энергетическая катастрофа, ведущая к разрушению клеток и, как следствие, к воспалительной реакции, масштабы которой могут определяться как числом некротизированных клеток, так и антигенными свойствами соединений, оказавшихся во внеклеточном пространстве. При определенных условиях процесс реализации одной программы гибели на каких-то этапах может смениться другой, например, начавшаяся аутофагия может смениться апоптозом, а апоптоз — завершиться постапоптотическим некрозом.

Возникло представление о существовании общей сети, связывающей разные события в клеточном цикле по типу интерактивной. Очевидно, аналогичная общая сеть сопрягает такие процессы, как дифференцировка, пролиферация и запрограммированная гибель. Поиск ключевых узлов этой системы — наиболее перспективное направление исследований. Чем подробнее будут изучены пункты переключения одних программ на другие, тем эффективней будет выбор стратегии химиотерапии опухолей. При этом важным моментом такой стратегии является не только уничтожение опухолевых клеток, но и предотвращение возможных отдаленных последствий используемой программы клеточной гибели.

На конгрессе был представлен ряд работ, посвященных хирургическим, интервенционным и консервативным методам лечения метастатического поражения костей. Показано, что хирургическое лечение больных с метастатическим поражением позвоночника позволяет улучшить качество жизни 59 %, уменьшить боли у 81 % и снизить неврологический дефицит у 71 % больных. Консервативное лечение метастатического поражения костной ткани должно быть комплексным и основываться на рациональном применении системной терапии (химиотерапия, гормонотерапия, интерфероны и т. д.) и локальных воздействий. Лучевая терапия при метастатическом поражении костной системы может быть использована практически у всех больных и, несмотря на симптоматический характер

воздействия, может значительно улучшить качество жизни тяжелых онкологических больных.

Ограниченность рамок данного сообщения не позволяет подробно остановиться на других работах, в большей или меньшей степени охватывающих основные достижения и открывающиеся перспективы в создании новых методов диагностики и лечебных технологий в онкологии.

В процессе работы конгресса состоялись сателлитные симпозиумы ведущих мировых фармацевтических фирм: Астра Зенека, Санофи-Авентис, Пфайзер Интернэшнл, ООО Канглайт, Ф. Хоффманн-ля Рош.

Очередной X Российский онкологический конгресс состоится 21–23 ноября 2006 г. в Москве.

Поступила 30.11.2005
