



# Радиосенсибилизация в лучевой терапии злокачественных новообразований

Д.м.н., проф. И.А. ГЛАДИЛИНА

*Одним из приоритетных направлений научных исследований является разработка консервативных, органосохраняющих методов лечения больных со злокачественными новообразованиями. В связи с этим возрастает роль лучевой терапии в комплексном лечении злокачественных новообразований.*

Возможности стандартных методов лучевой терапии ограничены в связи с невозможностью подведения к опухоли больших доз, необходимых для радикального лечения. В условиях стандартной лучевой терапии всякая попытка повышения суммарных доз связана с высоким риском возникновения тяжелых постлучевых повреждений. Все это побуждает к поиску новых путей для решения основной задачи лучевой терапии – расширения терапевтического интервала радиочувствительности нормальных и опухолевых тканей [1]. Повышение эффекта ионизирующих излучений даже без увеличения дозы можно получить, применяя радиосенсибилизаторы (локальную гипертермию, гипергликемию, электронно-акцепторные соединения – метронидазол, химиотерапевтические препараты и др.).

В настоящее время гипертермический метод воздействия стал широко использоваться в лечении больных с радиорезистентными опухолями в процессах. Экспериментальные исследования показали, что гипертермия повышает эффективность лучевой и химиотерапии, особенно при лече-

нии опухолей с низкой химио- и радиочувствительностью, местной распространенностью процесса или рецидивом опухоли.

Биологическое действие гипертермии весьма разнообразно и проявляется ингибированием синтеза нуклеиновых кислот, белков, их агрегацией и денатурацией, нарушением репарации ДНК, ингибированием дыхания клеток, подавлением активности репарационных ферментов и лизосом, модификацией митотического цикла, изменением трансмембранного переноса и т.д. Все вышеперечисленное может в конечном итоге привести к повреждению органов и тканей или к изменению их устойчивости к другим повреждающим факторам. Биологический эффект гипертермии выражается также в тканевых изменениях, а именно в перестройке микроциркуляторного русла с последующим развитием сложных патофизиологических процессов [3, 26].

По мнению многих авторов, применение двух или трех радиомодифицирующих агентов повышает лечебный эффект радиотерапии в связи с различными механизмами их действия. Так, при сочетанном использовании лучевой терапии и

локальной внутриполостной СВЧ-гипертермии у больных раком прямой кишки III стадии степень лучевого патоморфоза диагностирована у 21,3% пациентов, в то время как при лучевой терапии в монорежиме – лишь у 9,2% [4].

Наиболее перспективным направлением представляется применение химиотерапевтических препаратов, обладающих радиосенсибилизирующими свойствами одновременно с лучевой терапией.

Как известно, при облучении клеток происходит каскад физических, химических, биологических и биохимических процессов. Облучение приводит к одностороннему или двойному разрыву молекул ДНК. Биохимическая фаза начинается через несколько секунд после облучения и длится в течение нескольких часов. В это время происходит восстановление поврежденной ДНК. Как правило, одиночные разрывы не приводят к поломке молекул ДНК и гибели клеток. Двойные разрывы ДНК вызывают гибель клетки (путем апоптоза или митотической смерти). В случае аномальной репарации происходит генная мутация. Потенциально летальные повреждения опухолевых клеток могут усилить некоторые химические агенты [17].

Возможные молекулярные механизмы взаимодействия химиотерапии и облучения можно представить следующим образом:

1. Модификация наклона кривых дозы ответа, как это было продемонстрировано с актиномицином D, цисплатином, доксорубицином, митомицином C, 5-фторурацилом и другими химиотерапевтическими агентами.



2. Подавление регенерации сублетального повреждения клетки, вызываемого актиномицином D, цисплатином, блеомицином, гидроксимочевинной, нитрозомочевинной, доксорубицином и другими химиотерапевтическими агентами.
3. Подавление репарации потенциально смертельных повреждений, как показано с актиномицином D, доксорубицином и цисплатином.
4. Возмущение кинетики клетки, возникающее, например, после применения гидроксимочевинной, вызывающей гибель клеток в S-фазе клеточного цикла, может способствовать частичной синхронизации и блокированию клеток в G1/S-фазе клеточного цикла. Последующее облучение в течение этой чувствительной фазы может привести к увеличению цитотоксического эффекта.

Таким образом, лучевая терапия вызывает нарушение синтеза ДНК путем разрыва как одной, так и двух нитей ДНК. Однонитевые разрывы быстро восстанавливаются, а разрывы двух нитей репарируются медленно или вообще не репарируются, что приводит в конечном счете к гибели клеток. Следовательно, наиболее перспективны для химиолучевого лечения химиотерапевтические препараты, которые вызывают поражение ДНК или вступают в реакции, мешающие репарации ДНК.

Появление этих данных инициировало поиск препаратов, способных повлиять на репарационные процессы повреждений ДНК. Таким образом, были предложены первые радиосенсибилизирующие цитотоксические агенты: цисплатин, приводящий к увеличению повреждений ДНК, и 5-фторурацил, который ингибирует репарацию ДНК.

Ряд антиметаболитов имеет отчетливое влияние на радиочувствительность клеток. Так, активный антиметаболит урацила – 5-фторурацил (5-ФУ) превращается в 5-фтордезоксифторидин, бло-

кирующий активность тимидилатсинтетазы. В результате блокируется синтез тимидинмонофосфата из дезоксиридинмонофосфата, а вместо тимидинтрифосфата, без которого невозможно построение ДНК, образуется фтордезоксифторидинтрифосфат. В итоге изменяется синтез новой ДНК, нарушается репликация (синтез ДНК-полимеразой новой нити ДНК на основе существующей нити ДНК) и репарация ДНК и, как следствие, наступает апоптоз клетки. 5-фторурацил особенно эффективен в виде длительной непрерывной инфузии и способствует аккумуляции клеток в S-фазе клеточного цикла [35].

5-фторурацил часто используется в комбинации с лучевой терапией при опухолях головы и шеи, раке пищевода, желудка, поджелудочной железы и шейки матки. Комбинация 5-фторурацила с лучевой терапией в пред- и послеоперационном периоде, является стандартом лечения рака прямой кишки II-III стадии.

16 рандомизированных исследований, включающих более чем 1000 пациентов с раком прямой кишки, показали высокую частоту локального контроля – 96% при применении 5-фторурацила на фоне лучевой терапии [44]. При использовании комбинации 5-фторурацила и цисплатина в сочетании со стандартной лучевой терапией при опухолях головы и шеи частота локального контроля составила 98% [7–9]. Добавление 5-фторурацила и цисплатина к лучевой терапии продемонстрировало преимущества комбинированной программы лечения больных местно-распространенным раком пищевода. Показатели 5-летней общей выживаемости составили 50% [22].

Химиолучевая терапия с использованием 5-ФУ в качестве радиосенсибилизатора в настоящее время широко применяется как стандартный подход к ведению больных раком анального канала [50]. В клинических исследованиях частота локального контроля составила 60–90% при при-

*Лучевая терапия вызывает нарушение синтеза ДНК путем разрыва как одной, так и двух нитей ДНК. Однонитевые разрывы быстро восстанавливаются, а разрывы двух нитей репарируются медленно или вообще не репарируются, что приводит в конечном счете к гибели клеток. Следовательно, наиболее перспективны для химиолучевого лечения химиотерапевтические препараты, которые вызывают поражение ДНК или вступают в реакции, мешающие репарации ДНК.*

менении 5-фторурацила и митомидина С на фоне радиотерапии в СОД 45–55 Гр у больных местно-распространенным раком анального канала [23].

Противоопухолевую активность 5-ФУ можно усилить, если подвергнуть злокачественные клетки воздействию высокоинтенсивных доз препарата в течение длительного времени [39]. По этой причине были предприняты многочисленные попытки разработать методы введения, которые удлинили бы время воздействия 5-ФУ на ткань опухоли. Непрерывная инфузия 5-ФУ сопряжена с меньшим числом гематологических нежелательных явлений, чем струйное введение, хотя кожные проявления ладонно-подошвенного синдрома встречаются чаще (34% и 13% соответственно). Однако данный метод введения используют редко из-за значительных неудобств, связанных с использованием постоянных внутривенных катетеров и дозаторов. Поэтому в последние годы стали появляться препараты нового класса фторпиримидинов для перорального применения, способные имитировать непрерывную инфузию 5-ФУ, улучшить эффективность лечения и уменьшить токсичность [49].

Кселода (карбамат фторпиримидина) была разработана как препарат для приема внутрь, способный имитировать действие непрерывной инфузии, что обеспечивает эффективность и хорошую переносимость препарата при лечении больных раком толстой кишки. Фармакодинамическое исследование подтвердило, что Кселода быстро трансформируется в 5-ФУ, преимущественно в ткани опухоли. При этом концентрация 5-ФУ в первичной опухоли гораздо выше, чем в здоровых тканях или плазме, очевидно, благодаря более высокой активности тимидинфосфорилазы в ткани опухоли. По структуре и функции тимидинфосфорилаза идентична тромбоцитарно-эндотелиальному ростовому фактору опухолевой ткани, т.е. обладает ангиогенной активностью. Активность тими-

терапия усиливает экспрессию тимидинфосфорилазы в ткани опухоли человека и улучшает эффективность Кселоды, что делает целесообразным применение антиметаболита цитидина – капецитабина – на фоне радиотерапии. После приема капецитабина содержание 5-ФУ в опухоли в 20–30 раз превышает уровень, достигаемый при внутривенном введении 5-фторурацила, причем концентрация его в плазме и нормальных тканях существенно меньше, чем в опухоли [29]. Сочетание лучевой терапии с капецитабином позволяет добиться объективного ответа у 40% больных с резектабельным раком прямой кишки [36]. Режимы на основе капецитабина в сравнении с 5-фторурацилом изучались в ряде исследований. Применение капецитабина в сочетании с лучевой терапией в неoadъювантном режиме у больных раком прямой кишки позволило добиться полного ответа у 21% больных, в то время как в группе 5-фторурацила этот показатель составил 12% ( $p = 0,19$ ) [17]. Многообещающие данные были получены и при применении капецитабина ( $825 \text{ мг/м}^2$  в дни 1–14) в сочетании с оксалиплатином ( $50 \text{ мг/м}^2$  в дни 1 и 8 каждые 21 день). При использовании этого режима в комбинации с лучевой терапией частота полного ответа составила 20,9% [13]. Наряду с эффективностью несомненным преимуществом Кселоды является возможность перорального применения, что удобно для пациента и позволяет сделать терапию более рентабельной [5].

Другим антиметаболитом цитидина является гемцитабин (Гемзар). Он встраивается в молекулу ДНК после трехэтапного (гемцитабинмонофосфат, гемцитабиндифосфат и гемцитабин-трифосфат) внутриклеточного фосфорилирования дезоксицитидинкиназой. Последний инкорпорируется в ДНК вместо физиологического цитидинтрифосфата, вызывая нарушение репликации и репарации ДНК. Важной особенностью гемцитабинтрифосфата являет-

ся его способность встраиваться в предпоследнее звено нити ДНК, что маскирует включение в нее модифицированного нуклеотида, поскольку затем идет нормальное нуклеотидное звено (замаскированное окончание спирали). В результате действие специального фермента, ответственного за распознавание и удаление поврежденного звена ДНК, не проявляется.

Известно, что радиочувствительными являются две фазы клеточного цикла – М и G2. Наиболее радиорезистентными являются клетки в S-фазе. Кроме того, клетки на границе G- и S-фаз и в ранней S-фазе более радиочувствительны, чем в поздней S-фазе. Следовательно, модуляция клеточного цикла с помощью метаболитов является важным фактором повышения радиочувствительности. Гемцитабин обладает способностью задерживать клетки в ранней S-фазе и увеличивает количество радиочувствительных клеток путем их задержки на границе G1/S-фаз. Благодаря этому происходит аккумуляция клеток в радиочувствительных фазах. Кроме того, 5-фторурацил и гемцитабин делают радиочувствительными клетки в S-фазе, тем самым изменяя степень радиочувствительности в клеточном цикле [2].

Гемцитабин обладает противоопухолевой активностью при раке поджелудочной железы, легких, яичников, мочевого пузыря, молочной железы. Гемцитабин по-прежнему остается основой терапии неоперабельного рака поджелудочной железы [27]. С целью улучшения результатов монотерапии гемцитабином изучается его комбинация с лучевой терапией. Комбинированная программа лечения, состоящая из дистанционной лучевой терапии в СОД  $50,4 \text{ Гр}$  и еженедельной химиотерапии гемцитабином в дозе  $250 \text{ мг/м}^2$ , обеспечила 6-месячную выживаемость в 88% у 42 больных местно-распространенным раком поджелудочной железы. При этом гематологическая ток-

*Кселода (карбамат фторпиримидина) была разработана как препарат для приема внутрь, способный имитировать действие непрерывной инфузии, что обеспечивает эффективность и хорошую переносимость препарата при лечении больных раком толстой кишки. Фармакодинамическое исследование подтвердило, что Кселода быстро трансформируется в 5-ФУ, преимущественно в ткани опухоли.*



сичность IV степени отмечалась только в 5% наблюдений. Эффективность комбинации гемцитабина с лучевой терапией была показана и в другом исследовании. Медиана времени до прогрессирования заболевания больных местно-распространенным раком поджелудочной железы составила 6,3 мес., однолетняя общая выживаемость – 31% [52].

Стандартным режимом гемцитабина является 800–1250 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю в течение 3–4 недель. В недавнем исследовании новый режим гемцитабина был применен у больных местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого. Препарат в дозе 50–100 мг/м<sup>2</sup> вводился 2 раза в неделю в течение 6 недель. С радиосенсибилизирующей целью гемцитабин применялся на фоне конформальной лучевой терапии СОД 60–66 Гр. Частота полных и частичных регрессий составила 88%, медиана выживаемости – 18 мес. Данный режим введения гемцитабина основывался на исследованиях Lawrence, который показал, что радиосенсибилизирующий эффект гемцитабина наступал через 48–72 часа после его введения. Исследование указывает на высокую эффективность лечения и приемлемую токсичность [52].

К радиосенсибилизаторам также относятся таксаны. Основным механизмом, с помощью которого таксаны влияют на радиочувствительность, – аккумуляция клеток в G2- и M-фазах. Доцетаксел может не только задерживать клетки в G2- и M-фазах, но и обладает повреждающим действием на радиорезистентные клетки в S-фазе. Причем таксаны могут уменьшать радиорезистентность как таксан-чувствительных, так и таксан-резистентных опухолей. Кроме того, таксаны могут повышать радиочувствительность путем улучшения оксигенации опухолевых клеток [2].

Опубликованы результаты II фазы клинического исследования больных с неоперабельными опухолями головы и шеи, которые продемонстрировали высокие показатели 5-летней общей

выживаемости больных – 35% (M42). Данный режим химиолучевой терапии был также применен Salama и соавт. у больных с местно-распространенными опухолями головы и шеи [35]. В этом исследовании частота 5-летнего локального контроля составила 91%, а 5-летняя общая выживаемость – 63%.

Радиочувствительность опухолевых клеток меняют и ингибиторы топоизомераз I и II. Топоизомеразы представляют собой ядерные ферменты, их функция заключается в раскручивании так называемой суперспирали ДНК. Суперспираль – это скрученная двойная спираль ДНК, необходимая для компактного расположения ДНК в ядре. Деление клетки без раскручивания суперспирали невозможно. Раскручивание суперспирали осуществляется следующим образом: в S-фазе топоизомераза I образует временный комплекс с одной из нитей ДНК, что и ведет к разрыву нити, т.е. возникает так называемый одностранный разрыв ДНК. Затем комплекс «топоизомераза I–ДНК» разъединяется, и разорванная с помощью ДНК-полимераз нить ДНК становится способной к репликации [2].

Ингибитор топоизомеразы I иринотекан (Кампто, производное камптотецина) связывается с комплексом «топоизомераза I–ДНК», образуя как бы тройной комплекс, который блокирует ферменты ДНК, обеспечивающие ее репарацию. В результате восстановления разорванной нити ДНК не происходит. Клетки задерживаются в S-фазе и затем погибают. Необходимо отметить, что в опухолевой ткани концентрация топоизомеразы I значительно превосходит таковую в нормальных тканях. Особенно высокое содержание топоизомеразы I определяется в клетках рака толстой кишки и пищевода.

Ингибитором топоизомеразы I, кроме иринотекана, является и топотекан. Особенностью топотекана является его способность проникать через гематоэнцефалический барьер.

В сущности, топоизомераза II выполняет те же функции, что и топоизомераза I, но в отличие от последней образует разрывы сразу в двух нитях ДНК. В отличие от топоизомеразы I содержание топоизомеразы II зависит от фазы цикла. Концентрация топоизомеразы II возрастает в начале G2- и S-фаз и резко снижается в G0/G1-фазах. Кроме того, ингибитор топоизомеразы II – этопозид (VP-16), в отличие от ингибиторов топоизомеразы I, вызывает невосстанавливаемый разрыв не в одной, а сразу в двух нитях ДНК, что и ведет к клеточной смерти путем апоптоза. Этопозид оказывает влияние на позднюю S- и раннюю S2-фазы. Он также нарушает переход клеток из S- в S2-фазу.

*Гемцитабин обладает противоопухолевой активностью при раке поджелудочной железы, легких, яичников, мочевого пузыря, молочной железы. Гемцитабин по-прежнему остается основой терапии неоперабельного рака поджелудочной железы.*

Хорошо известно, что основным механизмом действия ионизирующей радиации на клетки – повреждение нитей ДНК, т.е. появление разрыва одной или двух нитей. Аналогичное действие характерно и для ингибиторов топоизомеразы. Поэтому их использование в комбинации с облучением вызывает большой интерес [2].

Радиосенсибилизирующий эффект цисплатина на экспериментальных опухолях был впервые показан Wodinsky в 1974 г. Экспериментальные данные предполагают, что цисплатин проникает через клеточную мембрану. Внутри клетки он реагирует с нуклеофильными участками в биомолекулах, что ведет к разнообразным повреждениям ДНК, нарушению ее синтеза и клеточной гибели. Ци-



сплатин, введенный до лучевой терапии, вызывал увеличение крутизны кривой «доза-ответ» облучения, а также подавлял восстановление сублетальных и потенциально летальных повреждений клеток. Свободные радикалы, возникающие в результате воздействия ионизирующей радиации, усиливают формирование токсичных дериватов цисплатина, что ведет к нарушению репарации ДНК [41].

Клиническое исследование Европейской организации исследования и лечения рака (EORTC) сравнило результаты еженедельного введения 30 мг/м<sup>2</sup> цисплатина с последующим проведением лучевой терапией, и лучевой терапии в монорежиме у больных немелкоклеточным раком легкого. Результаты лечения больных, получивших комбинированную терапию, были лучше,

ратами этопозид 50 мг/м<sup>2</sup> в 1–5 и 29–33 дни и цисплатином 50 мг/м<sup>2</sup> в 1, 8, 29 и 36 дни с последующими 3 курсами консолидации доцетакселом 75–100 мг/м<sup>2</sup>. Результаты данного исследования были сравнены с результатами исследования SWOG 9019, которые отличались только режимами консолидации. Режим консолидации в исследовании SWOG 9019 состоял из двух химиопрепаратов – этопозид + цисплатин. Медиана выживаемости в первом исследовании составила 28 мес., во втором – 15 мес. [21].

Оксалиплатин подвергается в клетке биотрансформации с образованием положительно заряженного иона, который алкилирует ДНК, вызывая появление меж- и внутринитевых сшивок и нарушая синтез ДНК. Радиация увеличивает включение в клетку карбоплатина, причем этот эффект наиболее выражен в гипоксических клетках. Карбоплатин увеличивает количество однонитевых разрывов ДНК, вызванных радиацией. При его использовании одновременно с радиацией увеличивается количество погибших клеток, и рост опухоли контролируется более эффективно. Оксалиплатин как радиосенсибилизатор показывает синергичный с 5-фторурацилом эффект в отношении опухолевых клеток толстой кишки человека.

Цисплатин и 5-фторурацил в настоящее время являются стандартом лечения многих злокачественных опухолей и используются с целью улучшения результатов радиотерапии [28, 32, 37, 40, 53]. Цисплатин как радиосенсибилизатор рекомендован Национальным раковым институтом (NCI, США) для лечения местнораспространенного рака шейки матки.

В последние годы большое внимание уделяется взаимодействию радиотерапии с таргетными химиотерапевтическими агентами, изменяющими ответ опухоли на облучение. Применение химиотерапевтических агентов, воздействующих на конкретные механизмы радиорезистентности опу-

холи, в сочетании с лучевой терапией является перспективным направлением исследований.

Несмотря на то, что термин «целевая терапия» обычно используется для обозначения новых методов лечения, основанных на более глубоком понимании биологии опухолевой клетки, лучевая терапия уже давно применяется для целенаправленного лечения рака. В последние годы появилась возможность оптимизировать методы лучевой терапии: трехмерная конформальная лучевая терапия и конформальная лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT) позволяют подводить максимальные дозы к опухолевой ткани и уменьшить лучевую нагрузку на здоровые органы и ткани.

Изучение основных механизмов опухолевой радиосенсибилизации позволило определить направления применения новых целевых терапевтических агентов:

- блокирование сигнальных путей;
- подавление репарации ДНК;
- синхронизация клеточного цикла;
- индукция апоптоза;
- ингибция тирозинкиназ;
- истощение нуклеотидов;
- ингибирование циклооксигеназы 2;
- замена генов-супрессоров опухоли;
- влияние на ангиогенез;
- реоксигенация опухолей;
- уменьшение числа гипоксических клеток.

### Блокирование сигнальных путей

Изучение сигнальных путей, которые активируются в ответ на ионизирующие излучения, позволило разработать методы подавления механизмов радиорезистентности опухолевых клеток без увеличения априорного ответа на облучение здоровых тканей. Блокирование EGFR (рецептор эпидермального фактора роста) является последним примером развития целевой терапии. Трансдукции сигнала соответствуют различные биохимические этапы, которые

*Цисплатин и 5-фторурацил в настоящее время являются стандартом лечения многих злокачественных опухолей и используются с целью улучшения результатов радиотерапии. Цисплатин как радиосенсибилизатор рекомендован Национальным раковым институтом (NCI, США) для лечения местнораспространенного рака шейки матки.*

чем при лучевой терапии в монорежиме, благодаря более высоким показателям локального контроля. Двухлетняя выживаемость больных после комбинации «цисплатин + лучевая терапия» составила 26%, после лучевой терапии – 13% [46].

В исследовании SWOG 9504 83 пациентам с немелкоклеточным раком легкого была проведена лучевая терапия РОД 2 Гр, СОД 60 Гр на фоне химиотерапии препа-



вызывают изменения в экспрессии генов и влияют на рост клеток. Эти сигнальные пути многочисленны и сложны и могут взаимодействовать друг с другом. Роль сигнальных путей в ответе опухоли на облучение была продемонстрирована на радиорезистентных клетках с нарушенными сигнальными путями.

**Белки Ras.** Сигнал от рецептора EGF передается на молекулы-переносчики, среди которых важную роль играет белок K-Ras (p21RAS). Известно, что белок K-Ras выполняет свои функции в определенной пространственной структуре после прикрепления к внутренней поверхности клеточной мембраны. Этот процесс осуществляется с помощью фермента фарнезилтрансферазы, который присоединяет 15 фарнезиловых групп на COOH-окончание белка. Без фарнелизации Ras не способен фосфорилироваться и передавать сигналы от рецептора к ядру клетки. Были определены и синтезированы вещества, способные ингибировать активность фарнезилтрансферазы, что в эксперименте приводило к блокированию передачи внутриклеточного сигнала белком K-Ras и торможению опухолевого роста. В настоящее время эти препараты (L778.123, SCH66336, R115777) проходят I–III фазу клинических испытаний [5, 30].

Способность онкогенных Ras вызывать резистентность опухоли к ионизирующим излучениям подтверждена многими исследованиями. Ингибиторы фарнезилтрансферазы блокируют модификацию Ras и вызывают радиосенсибилизацию. Все эти данные позволяют предположить, что мутированные аллели Ras могут снижать радиочувствительность опухолевых клеток и увеличивать число жизнеспособных клеток после облучения. Таким образом, выявление сигнальных путей активированных Ras имеет важное значение для повышения радиочувствительности опухоли.

**EGFR.** Лигандами для EGFR являются эпидермальный фактор

роста (EGF) и трансформирующий фактор роста альфа (TGF-alpha). Сигналы, передаваемые при активации EGFR, определяют пролиферативную активность клетки, способность к дифференцировке, инвазию и метастазирование, индукцию ангиогенеза и т.д. Существуют неопровержимые свидетельства вовлеченности EGFR в опухолевую трансформацию эпителия бронхов [5, 24]. Выключение EGFR в экспериментальных моделях приводит к торможению опухолевой пролиферации.

Другим часто экспрессируемым рецептором на поверхности опухолевых клеток эпителия бронхов, особенно аденокарциномы, является рецептор ErbB-2, или HER2/neu. ErbB-2 представляет собой рецептор семейства EGFR с тирозинкиназной активностью. Лиганд для этого рецептора не определен, и считается, что он играет роль корцептора, в частности для EGFR, при формировании димерного комплекса и последующего аутофосфорилирования [5].

Сверхэкспрессия EGFR часто встречается в опухолях человека. В большом числе исследований подчеркивается связь между EGFR и устойчивостью опухоли к ионизирующим излучениям. Huamani и соавт. продемонстрировали, что раковые клетки предстательной железы (DU145 и PC-3) экспрессируют EGFR [13, 14, 47]. Более того, в преклинических исследованиях была обнаружена корреляция экспрессии EGFR с пролиферацией, ангиогенезом и миграцией опухолевых клеток, а также с радиорезистентностью опухоли [34, 38]. Экспрессия EGFR также коррелировала с высокими показателями шкалы Gleason, уровнем PSA и низкими показателями выживаемости [18].

Таким образом, рецепторы семейства EGFR, участвующие в регуляции важнейших свойств опухолевой клетки, являются перспективной мишенью для противоопухолевой терапии.

Моноклональные антитела специфично связываются с определенным рецептором и блоки-

руют передачу стимулирующего сигнала, что приводит к регрессии опухоли. В настоящее время синтезированы моноклональные антитела к рецептору EGF (IMC-C225) и ErbB-2 (трастузумаб) и проводится их клиническое изучение у больных немелкоклеточным раком легкого с экспрессией этих рецепторов. Перспективность такого подхода была продемонстрирована у больных раком молочной железы при использовании трастузумаба и у больных плоскоклеточным раком головы и шеи при назначении IMC-C225 [5].

Huang и соавт. [52] на экспериментальных моделях показали противоопухолевую активность лучевой терапии в сочетании с цетуксимабом (эрбитукс), обусловленную изменениями в репарации ДНК и экспрессии опухолевых ангиогенных факторов, включая VEGF или фактор VIII. Проведена III фаза клинического исследования по изучению эффективности цетуксимаба и лучевой терапии при опухолях головы и шеи. Результаты локорегионарного контроля показали преимущество химиолучевой терапии по сравнению с монорадикотерапией: однолетняя выживаемость – 69% против 59% и двухлетняя – 56% против 48% соответственно. Показатели двухлетней и трехлетней общей выживаемости у пациентов после комбинированной терапии составили 62% и 67%, а после монорадикотерапии – 55% и 44% соответственно ( $p = 0,2$ ). Отмечена минимальная токсическая реакция при применении комбинированной химиорадиотерапии. Частота мукозитов III–IV степени была одинакова в обеих группах: 55% после комбинированного лечения и 52% после одной лучевой терапии [10, 11].

Недавно опубликованные результаты рандомизированного исследования показали удвоение средней продолжительности жизни пациентов с местно-распространенными опухолями головы и шеи, получавших цетуксимаб одновременно с

Онкология

лучевой терапией по сравнению с лучевой терапией [52]. Однако существует определенная связь между мутациями EGFR и другими онкогенами, что ограничивает использование этого подхода.

Несколько клинических исследований изучали эффективность комбинации другого таргетного препарата – гефитиниба (Иресса) – с лучевой терапией у пациентов с глиомами, немелкоклеточным раком легкого, опухолями головы и шеи.

Проведено сравнительное исследование эффективности индукционного курса химиотерапии (карбоплатин, паклитаксел и иринотекан) и одновременного режима химиотерапии и лучевой терапии СОД 74 Гр у больных с местно-распространенными опухолями головы и шеи. Эффективность одновременной химиолучевой терапии была выше индукционного курса химиотерапии [52].

Гефитиниб используется в США в качестве монотерапии метастатического рака легкого при неэффективности платиносодержащих химиопрепаратов и доцетаксела.

### **Ингибирование циклооксигеназы-2**

Циклооксигеназа-2 (СОХ-2) является центральным ферментом в синтезе простагландинов. Экспрессия СОХ-2 наблюдается при воспалительных процессах и во многих опухолях человека: прямой кишки, молочной железы, желудка, легких, головы и шеи. Следствием гиперэкспрессии СОХ-2 в экспериментальной модели среди прочих является ингибирование апоптоза и индукция ангиогенеза. Использование ингибиторов СОХ-2 в сочетании с лучевой терапией приводит к значительной задержке роста опухоли в экспериментальных моделях рака предстательной железы, головы и шеи, головного мозга. Радиосенсибилизирующего влияния ингибиторов СОХ-2 на нормальные ткани пока не наблюдается, что имеет важное значение для расшире-

ния радиотерапевтического интервала [17, 31, 43, 48].

### **Синхронизация клеточного цикла**

Прогрессия клеточного цикла зависит от экспрессии циклинов и фосфорилирования/дефосфорилирования белков, регулирующих деятельность циклинов. В неопухолевых клетках после облучения происходит арест в G1/S-фазе (арест в G1 фазе часто отсутствует), репарация ДНК и/или индукция апоптоза. Молекулярный подход к p53 генной терапии направлен на восстановление белка p53 после облучения, ареста в G1 и апоптоза, что приводит к увеличению радиочувствительности опухоли [15]. Другой подход заключается в использовании росковитина для восстановления ареста в G1 после облучения. В доклинических исследованиях росковитин способствует увеличению ответа опухоли на лучевую терапию в клеточных линиях с мутированным p53 [17].

### **Антиангиогенная терапия**

Значение ангиогенеза в развитии и выживании опухолевых клеток было продемонстрировано в работе Folkman [17], где была впервые показана тесная взаимосвязь между интенсивностью васкуляризации и пери- и внутриопухолевым ростом опухоли.

Главным фактором, контролирующим образование сосудов, является недостаток кислорода. Гипоксия ткани опухоли при ее быстром росте стимулирует экспрессию проангиогенных ростковых факторов, главным образом, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) – ключевого медиатора ангиогенеза. У онкологических больных уровни VEGF повышены как в кровотоке, так и в ткани опухоли. Несмотря на то, что возникающая сосудистая сеть аномальна по своей структуре и функционированию, она очень важна для роста и метастазирования опухоли и в конечном счете определяет степень агрессивности опу-

холи. Помимо стимуляции роста опухоли путем индукции ангиогенеза, VEGF обладает рядом дополнительных свойств, которые важны для выживания и роста опухоли. К ним относятся антиапоптотическое действие на опухолевые клетки, повышение проницаемости сосудов, которое приводит к уменьшению поступления в опухоль химиотерапевтических препаратов, усиление резистентности опухоли к лучевой терапии, повышение риска метастазирования и подавление противоопухолевого иммунного ответа. Ткани, находящиеся в условиях гипоксии, относительно устойчивы к лучевой терапии. Изучая влияние на опухоли облучения и/или моноклональных антител к VEGF, многие исследователи пришли к заключению, что резистентность к лучевой терапии является результатом воздействия VEGF на интерстициальное давление и морфологию кровеносных сосудов в опухоли. Поскольку VEGF повышает интерстициальное давление, доставка кислорода в ткани опухоли происходит неравномерно, с формированием участков гипоксии, резистентных к лучевой терапии. Кровеносные сосуды в опухоли характеризуются незрелостью и извитостью, что ведет к их компрессии. Это также играет роль в развитии местной гипоксии и устойчивости к облучению.

Прицельное подавление активности VEGF может иметь существенное значение для противоопухолевой и лучевой терапии. К препаратам целенаправленного действия на рецепторы VEGF относятся низкомолекулярные ингибиторы, антитела и рибозимы. В настоящее время разрабатывается широкий спектр препаратов, прицельно действующих на систему VEGF. Наиболее перспективными из них представляются моноклональные антитела к VEGF и низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназы, блокирующие рецепторы VEGF. Среди препаратов этих классов



наиболее изученными являются: бевацизумаб (Авастин) – гуманизированные моноклональные антитела к VEGF; ингибитор тирозинкиназы рецепторов VEGF – ваталаниб, блокирующий последующий сигнальный путь с мембраносвязанных тирозинкиназных рецепторов; рибозимы Ангиозим и Неовастат. На сегодняшний день оптимистично выглядят данные по бевацизумабу: крупные исследования продемонстрировали улучшение выживаемости больных колоректальным раком, немелкоклеточным раком легкого и молочной железы [17].

Таргетная антиангиогенная терапия в настоящее время является предметом многочисленных доклинических исследований, в том числе в сочетании с лучевой терапией. Многие модели опухоли продемонстрировали, что использование антиангиогенных агентов потенцирует эффекты ионизирующего излучения. Однако совместное применение этих препаратов и облучения, по-видимому, противоречит общепринятому мнению о роли гипоксии как основного фактора радиорезистентности опухоли. Для роста опухоли необходимо создание новых кровеносных сосудов. Процессы ангиогенеза находятся под контролем регуляторных положительных (VEGF и FGF, TGF- $\alpha$  и - $\beta$ ) и негативных факторов (ангиостатин, эндостатин, тромбоспондин и интерферон  $\alpha$ ). Одним из основных факторов роста клеток эндотелия является антиапоптотический фактор для эндотелиальных клеток солидных опухолей – VEGF. Облучение большого числа клеточных линий может привести к повышенной экспрессии VEGF [25]. Многие антиангиогенные агенты были использованы на доклинических моделях в сочетании с облучением: ангиостатин, ингибиторы рецепторов VEGF и моноклональные антитела к VEGF.

Предлагаемые механизмы радиосенсибилизации многочис-

ленны: ингибирование образования новых кровеносных сосудов, прямая радиосенсибилизация эндотелиальных клеток, индукция апоптоза, прямая радиосенсибилизация опухолевых клеток и уменьшение гипоксической фракции опухолевых клеток. Во многих клинических исследованиях показано, что гиперэкспрессия VEGF снижает ответ опухоли на лучевую и химиотерапию. Первая фаза клинического исследования оценила возможность интегрального применения бевацизумаба с лучевой терапией в предоперационном периоде у больных местно-распространенным раком прямой кишки [52]. Через 7 недель после окончания химиотерапии бевацизумабом в дозе 10 мг/кг и лучевой терапии СОД 50,4 Гр за 28 фракций выполнено хирургическое лечение. У 6 из 7 прооперированных пациентов отмечены лишь минимальные опухолевые изменения в прямой кишке.

#### **Использование лучевой терапии как сенсибилизатора**

Лучевая терапия может быть использована для управления системной терапией. Облучение может вызвать экспрессию определенных генов, непосредственно не участвующих в ответе клетки на облучение, что может быть использовано для увеличения противоопухолевого ответа на другие виды лечения, такие как иммунотерапия, генная терапия или молекулярная целевая терапия. Облучение приводит к повышенной экспрессии большого числа поверхностных рецепторов во многих моделях клеток [17]. Примером такого подхода является использование облучения и цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL).

#### **Заключение**

В настоящее время разрабатывается концепция целевой терапии в сочетании с облучением. Однако эффективность этого подхода ограничена в связи с измен-

чивостью биологии опухоли и разницей в радиосенсибилизирующем эффекте. Например, селективное ингибирование киназы Raf1 приводит к радиосенсибилизации только в определенных типах клеток [39]. Для решения конкретных задач таргетной терапии необходимо учитывать несколько механизмов, влияющих на выживаемость раковых клеток после облучения: регулирование репарации радиационных повреждений и гибели клеток, действие на клеточный цикл, ингибирование опухолевого ангиогенеза. Пример антиангиогенного сопутствующего об-

*Лучевая терапия может быть использована для управления системной терапией. Облучение может вызвать экспрессию определенных генов, непосредственно не участвующих в ответе клетки на облучение, что может быть использовано для увеличения противоопухолевого ответа на другие виды лечения, такие как иммунотерапия, генная терапия или молекулярная целевая терапия. Облучение приводит к повышенной экспрессии большого числа поверхностных рецепторов во многих моделях клеток.*

лучения свидетельствует о необходимости понимания динамического взаимодействия между опухолевыми клетками и перитуморальной сосудистой средой. Требуются клинические исследования для оценки эффективности и безопасности этого подхода. Получены исследования по применению цетуксимаба в сочетании с лучевой терапией. Число таргетных препаратов, связанных с лучевой терапией, возрастает, что требует дальнейших исследований. ☺