

Н.И. ПЕРЕВОДЧИКОВА,
д.м.н., профессор,

В.А. ГОРБУНОВА,
д.м.н., профессор,

РОНЦ им. Н.Н. Блохина
РАМН

Таргетные препараты и их клиническое использование: введение в проблему

Успехи молекулярной биологии конца XX в., позволившие установить механизмы регуляции деления и гибели клеток, открыли перспективы создания противоопухолевых препаратов молекулярно-нацеленного действия, получивших название таргетных препаратов (от англ. target – мишень, цель).

С развитием биотехнологий появились реальные возможности создания препаратов, направленно действующих на белки, участвующие в канцерогенезе и определяющие способность опухоли к прогрессии и метастазированию.

Мишенями таргетных препаратов являются факторы роста и их рецепторы, в первую очередь – рецепторы эпидермального фактора роста (EGF) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), белки, осуществляющие проведение митогенных сигналов от рецепторных молекул, нерецепторные тирозинкиназы, белки семейства Ras, циклинзависимые киназы, молекулы, контролирующие апоптоз (Bcl2, p53 и др.) и ангиогенез.

Принципиальное отличие таргетных препаратов от «классических» противоопухолевых препаратов цитотоксического действия (алкилирующие агенты, антиметаболиты, антибиотики, винка-алколоиды, таксаны, ингибиторы топоизомеразы) состоит в том, что первые действуют направленно на молекулы, участвующие в процессе канцерогенеза, а вторые, также обладающие специфической направленностью, имеют своей точкой приложения

такие общебиологические процессы, как синтез ДНК и митоз (1).

Объединяемые общим принципом молекулярно-нацеленного действия, таргетные препараты по своей природе относятся к различным соединениям: это моноклональные антитела (МКА) к факторам роста и их рецепторам – трастузумаб (Герцептин), цетуксимаб (Эрбитукс), панитумумаб (Вектибикс), бевацизумаб (Авастин); нерецепторные моноклональные антитела и их конъюгаты – ритуксимаб (Мабтера), алемтузумаб (Кэмпас); малые синтетические молекулы – ингибиторы протеинкиназ – иматиниб мезилат (Гливек), гефитиниб (Иресса), эрлотиниб (Тарцева), сунитиниб (Сутент), лапатиниб (Тайкерб), дасатиниб (Sprycel), сорафениб (Нексавар); короткие синтетические отрезки ДНК, связывающиеся с мРНК – антисмысловые нуклеотиды – облимersen (Генасенс); природные соединения (Неовастат; флавоперидол); вирусы (AdP53, ONIX-015).

По принципу действия таргетные препараты могут быть разделены на две основные группы:

- 1) нацеленные на функцию дефектной молекулы и на пути передачи сигнала в опухолевой клетке;
- 2) нацеленные на уникальный фенотип опухолевой клетки.

К последней группе относятся используемые в онкогематологии моноклональные антитела (МКА), распознающие и блокирующие специфические нерецепторные антигены поверхности клетки, оказывающие прямое цитотоксическое действие на эти клетки. К таким препаратам относятся гуманизированное мы-

шиное антитело к поверхностному антигену CD20 В-клеток *ритуксимаб* (Мабтера), с успехом используемое при В-клеточных неходжкинских лимфомах и хроническом лимфолейкозе, а также гуманизированное мышиное МКА *алемтузумаб* против гликопротеина C52 поверхности В- и Т-клеток, натуральных киллерных клеток, моноцитов и макрофагов, также используемое при В-клеточном хроническом лимфолейкозе. На базе этих МКА созданы конъюгаты с токсинами – гемтузумаб озогамин (Милотарг), а также радиоиммуноконъюгаты – ибритумомаб тиуксетан (Зевалин) и йод 131 тозитумомаб (Бексар).

Основной принцип действия таргетных препаратов первой группы, т.е. препаратов, блокирующих передачу сигнала, базируется на том, что в норме лиганды (молекулы гормонов, цитокинов, факторов роста и др.) взаимодействуют с рецепторами клетки, а те передают сигнал через сеть молекул, преимущественно белковых киназ, к ядру, что определяет способность клетки к пролиферации, дифференцировке, апоптозу, адгезии, ангиогенезу. В процессе канцерогенеза эта система дисрегулируется и клетка подвергается злокачественной трансформации. На принципе блокирования передачи митогенных и антиапоптотических сигналов основано действие препаратов, имеющих своей мишенью рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR). Семейство трансмембранных рецепторов эпидермального фактора роста состоит из 4 членов: EGFR1 (HER1, ErbB1), EGFR2 (HER2

ErbB2), EGFR3 (HER3, ErbB3), EGFR4 (HER4, ErbB4).

При связывании лиганда, например, EGF с экстрацеллюлярным доменом рецептора происходит димеризация, т.е. объединение двух связанных с лигандом рецепторов в единый функциональный комплекс с последующим аутофосфорилированием тирозинкиназы внутриклеточного домена рецептора, что обеспечивает передачу сигнала внутрь клетки и затем внутриклеточную передачу к ядру. Стратегия таргетной терапии может включать:

- блокаду циркулирующих лигандов;
- блокаду связывания лигандов с экстрацеллюлярным доменом рецептора;
- ингибирование тирозинкиназ внутриклеточного домена рецептора, что ведет к блокаде фосфорилирования, нарушая передачу сигнала от рецептора к молекулам, осуществляющим внутриклеточную передачу сигнала;
- внутриклеточную ингибирование белков, осуществляющих интрацеллюлярную передачу сигнала.

Примером блокады путем нейтрализации лиганда до его возможного связывания с рецептором является применение бевацизумаба – МКА к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF), циркулирующему в крови.

Примером блокады путем конкурентного связывания с экстрацеллюлярным доменом рецептора является использование моноклонального антитела к рецептору эпидермального фактора роста EGFR1 – цетуксимаба.

Трастузумаб – МКА к рецептору HER2, лиганд которого неизвестен, блокирует этот рецептор, связываясь с его экстрацеллюлярным доменом.

Ингибирование активности внутриклеточного домена EGFR1 осуществляют малые молекулы – ингибиторы тирозинкиназ – эрлотиниб и гефитиниб.

Двойной ингибитор тирозинкиназ лапатиниб блокирует активность внутриклеточного домена рецепторов EGFR1 и HER2 (EGFR2).

В процессе развития опухоли важнейшую роль играет неоангиогенез, определяющий возможность

роста и метастазирование опухоли и соответственно являющийся перспективной мишенью таргетной терапии. Наиболее практически ценным препаратом из группы ингибиторов ангиогенеза оказался бевацизумаб (Авастин) – рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF). Блокада VEGF с помощью бевацизумаба ведет к ингибированию неоангиогенеза и оказывает противоопухолевый эффект при колоректальном раке, раке молочной железы, раке почки, НМРЛ.

Внутриклеточную блокаду передачи сигнала осуществляют мультитаргетные ингибиторы киназ – иматиниб, дазатиниб, сунитиниб, сорафениб, причем два последних препарата ингибируют рецепторы фактора роста эндотелия сосудов VEGF и рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGF), оказывая антиангиогенное действие, почему их обычно относят к антиангиогенным препаратам.

Ингибиторы белка m-TOR, внутриклеточной серин-треониновой киназы, регулирующей пролиферацию клеток и ангиогенез, темзиролимус и эверолимус оказывают противоопухолевый эффект при раке почки.

К таргетным препаратам относятся также препараты, влияющие на деградацию белков, в частности действующие на протеасомы. При миеломной болезни с успехом используется бортезомиб (Велкейд), ингибирующий функцию протеасомы 26S, осуществляющей внутриклеточную деградацию белка.

За 10 лет, прошедших с того времени, когда появились первые клинические данные об эффективности трастузумаба (Герцептина) при HER2/neu положительном раке молочной железы и иматиниба (Гливек) при хроническом миелолейкозе, огромное количество таргетных препаратов изучались и изучаются с точки зрения возможности их использования в клинике.

В настоящее время практическое применение получили 15 препаратов, используемых как в онкогематологии, так и при лечении солидных опухолей (таблица 1).

Учитывая механизм действия таргетных препаратов, их применение оправдано лишь у больных, опухоли которых содержат конкретные мишени для воздействия этих препаратов. Так, гуманизованное МКА к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) HER2/neu – трастузумаб эффективно у 26% больных при раке молочной железы в случае гиперэкспрессии или амплификации HER2/neu и не работает при опухолях с HER2/neu отрицательным статусом. В то же время факт наличия соответствующей мишени еще недостаточен для прогнозирования ответа опухоли на конкретный таргетный препарат. Особое значение имеет углубленное изучение биологических особенностей возможной мишени таргетной терапии в сопоставлении с клинической эффективностью таргетного препарата, позволяющее уточнить биомаркер, имеющий предсказательное значение. Так, эффективность ингибиторов тирозинкиназы рецепторов EGFR1 эпидермального фактора роста (EGF) гефитиниба и эрлотиниба при НМРЛ связана с наличием мутаций генов EGFR и KRAS. Наличие мутаций в виде делеций 19 эксона и увеличение копий гена EGFR по результатам FISH (флюоресцентная *in situ* гибридизация) положительно коррелируют с эффективностью ингибиторов тирозинкиназы, в то время как мутации KRAS ассоциируются с нечувствительностью к этим препаратам (2-6). Характерно, что мутации тирозинкиназного домена EGFR чаще встречаются при аденокарциноме легкого и особенно при бронхиолоальвеолярном раке легкого у никогда не куривших женщин азиатского происхождения. Эти клинические характеристики нередко используются в качестве суррогатного биомаркера при решении вопроса о применении эрлотиниба и гефитиниба.

Данные, полученные при ретроспективном анализе результатов применения ингибиторов тирозинкиназы EGFR, были подтверждены в проспективных клинических исследованиях последних лет, показавших, что эрлотиниб и гефитиниб активны при НМРЛ, содержащем



Таблица 1. Таргетные препараты, получившие клиническое применение

Препарат	Мишень	Противоопухолевое действие (спектр)
Ингибиторы рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR)		
а) Моноклональные антитела к рецепторам EGF		
Трастузумаб (Герцептин)	HER2 (EGFR-2)	HER2/neu-позитивный РМЖ
Цетуксимаб (Эрбитукс)	EGFR1	КРР, плоскоклеточный рак головы и шеи, НМРЛ
Панитумумаб (Вектибикс)	EGFR	КРР
б) Ингибиторы тирозинкиназ EGFR		
Эрлотиниб (Тарцева)	EGFR1	НМРЛ, рак поджелудочной железы
Гефитиниб (Иресса)	EGFR1	НМРЛ
Лапатиниб (Тайкерб)	EGFR1, HER2/neu (EGFR2)	HER2/neu-позитивный РМЖ
Ингибиторы ангиогенеза		
а) Моноклональные антитела к VEGF		
Бевацизумаб (Авастин)	VEGF	КРР, НМРЛ, рак почки, РМЖ
б) Мультитаргетные ингибиторы киназ, включая ТК VEGFR и PDGFR		
Сунитиниб (Сутент)	VEGFR, PDGFR, C-kit, FLT3, CSF1R, RET	GIST, почечноклеточный рак
Сорафениб (Нексавар)	C-RAF, BRAF, VEGFR2/3, PDGFR, C-kit/ FLT3, RET	Почечноклеточный рак, гепатоцеллюлярный рак
Мультитаргетные ингибиторы киназ		
Иматиниб (Гливек)	TK Bcr-Abl, PDGF, SCT, C-kit	ХМЛ, ОЛЛ, GIST
Дазатиниб (Спрайцел)	Bcr-Abl, C-kit, PDGFRβ	ХМЛ, ph+ОЛЛ
Темзиролимус (Торизел)	m-TOR	Почечноклеточный рак
Моноклональные антитела против мембранных нерцепторных антигенов		
Ритуксимаб (Мабтера)	CD20 В-клеточных лимфоцитов	В-клеточн. НХЛ и ХЛЛ, экспрессирующий В-маркер
Алемтузумаб (Кэмпас)	CD52	ХЛЛ, В-клеточная НХЛ
Ингибиторы протеасом (ингибиторы деградации белков)		
Бортезомиб (Велкейд)	Протеасома 26S	Миеломная болезнь

мутации в гене EGFR, особенно при делециях в эксонах 19 и 21 (7-10).

При метастатическом колоректальном раке применение терапевтического режима FOLFIRI в сочетании с цетуксимабом в качестве первой линии химиотерапии показало, что добавление цетуксимаба достоверно улучшает результаты по показателям безрецидивной выживаемости (HR 0,68, p = 0,0167) и общей эффективности (59,3% vs 43,2%, p = 0,79) только у больных с немутированным KRAS. У больных с мутированным KRAS добавление цетуксимаба к FOLFIRI не улучшало результаты химиотерапии (11).

Эти данные указывают на возможность индивидуализации таргетной терапии ингибиторами EGFR у больных НМРЛ и колоректальным раком по генетической характеристике опухолей.

Токсичность таргетных препаратов своеобразна и отличается от токсичности большинства классических цитостатиков. При меньшем угнетающем действии на кроветворение эти препараты чаще вызывают кожные сыпи, диарею, аллерги-

ческие реакции, нарушение общего состояния, усталость. Препараты, имеющие своей мишенью рецепторы эпидермального фактора роста (эрлотиниб, гефитиниб, цетуксимаб) вызывают характерные кожные изменения, что нередко положительно коррелирует с эффективностью этих препаратов. При клинических испытаниях антиангиогенных препаратов лимитирующей токсичностью оказались гемorragии и артериальная гипертензия, тромбоэмболические осложнения.

Токсичность каждого таргетного препарата имеет свои особенности. Так, трастузумаб обладает кардиотоксичностью, что ограничивает возможности его комбинации с антрациклинами, а при использовании бевацизумаба описано редкое, но опасное осложнение – гастроинтестинальные перфорации.

Противоопухолевая активность и переносимость таргетных препаратов изучаются в процессе клинических испытаний, методика которых в принципе отличается от традиционной методики клинических испытаний классических цитостатиков.

Таргетные препараты оказывают в основном цитостатическое, а не цитотоксическое действие, почему основным клиническим критерием их эффективности является время до прогрессирования и выживаемость больных.

При солидных опухолях при оценке эффективности по шкале RECIST эффективность таргетных препаратов невысока и обычно не превышает 10-20%.

Ключевым моментом при клинических испытаниях таргетных препаратов является определение в процессе II фазы предсказательного таргетного биомаркера-классификатора (classifier), который может быть использован для отбора больных, потенциально чувствительных к новому препарату. Примером таких биомаркеро-классификаторов для трастузумаба при раке молочной железы является гиперэкспрессия/амплификация HER2/neu, для ингибиторов тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста EGFR1 при НМРЛ – разновидность мутаций гена EGFR. Соответственно в про-

цессе I-II фазы клинических испытаний нового таргетного препарата обязательно наличие биопсийного материала опухолевой ткани каждого больного, включенного в исследование, с тем, чтобы, детально изучив ее биологическую характеристику, сопоставить последнюю с ответом на изучаемый препарат (12).

Наличие биомаркера, имеющего предсказательное значение, т.е. позволяющего оценить перспективу применения препарата у конкретного больного и индивидуализировать лечение, имеет решающее значение для успешного клинического использования каждого таргетного препарата. Успешное введение в широкую клиническую практику трастузумаба (Герцептина) в значительной мере определялось тем, что был четко определен предсказательный биомаркер – гиперэкспрессия/амплификация HER2/neu в ткани рака молочной железы.

Большинство современных таргетных препаратов оказывают наиболее выраженный противоопухолевый эффект в составе лекарственных комбинаций с классическими противоопухолевыми препаратами. Это определяет особое значение крупных многоцентровых рандомизированных исследований III фазы, позволяющих наиболее точно оценить эффективность и переносимость новых терапевтических режимов с использованием таргетных препаратов (13).

Актуальна разработка режимов комбинированной химиотерапии с одновременным использованием молекулярно нацеленных таргетных и классических противоопухолевых препаратов, работающих на супрамолекулярном уровне.

Таргетные препараты, являющиеся МКА, обычно достаточно удачно взаимодействуют с классическими цитостатиками. Разработаны режимы комбинированной химиотерапии рака молочной железы с использованием трастузумаба в сочетании с таксанами, алкилирующими агентами, капецитабином, навельбином, гемцитабинем. Показана высокая противоопухолевая активность и в то же время опасная кардиотоксичность одномомент-

ного применения трастузумаба и антрациклинов, почему это сочетание не рекомендовано в практику.

В мультицентровых рандомизированных исследованиях III фазы показана возможность улучшения результатов комбинированной химиотерапии путем использования бевацизумаба и цетуксимаба в сочетании с комбинацией 5-фторурацила и лейковорина и комбинаций FOLFOX либо IFL при колоректальном раке, а также улучшение результатов применения комбинации паклитаксела либо гемцитабина с производными платины при НМРЛ в случае одновременного использования бевацизумаба. Таким образом, МКА к рецепторам эпидермального фактора роста (EGFR) и фактору роста эндотелия сосудов (VEGF) могут быть с успехом использованы в сочетании с традиционными цитостатиками и их комбинациями.

Сложнее разрабатывать сочетания таргетных препаратов группы синтетически малых молекул ингибиторов тирозинкиназ (ТК) с традиционными противоопухолевыми препаратами. Так, ингибитор ТК EGFR gefитиниб, противоопухолевая активность которого при НМРЛ составляет около 10%, не улучшает результаты применения комбинации гемцитабина и цисплатина при этой опухоли, что предположительно объяснено возможным вступлением в конкурентные взаимоотношения этих синтетических препаратов. В то же время показана возможность успешного применения комбинации двойного ингибитора ТК EGFR и HER2 лапатиниба и капецитабина у больных с HER2/neu позитивным раком молочной железы, прогрессирующим после лечения трастузумабом, и преимущества этой комбинации перед использованием монокимиотерапии капецитабином. Несомненно, оправданы дальнейшие исследования по комбинации таргетных препаратов и классических цитостатиков. Более того, в настоящее время именно комбинации таргетных препаратов с классическими противоопухолевыми препаратами являются основой реальных достижений современной клинической химиотерапии солидных опухолей.

Актуальна проблема сочетанного применения нескольких таргетных препаратов. Возможно последовательное или одномоментное применение двух и более ингибиторов различных ферментов одного из важнейших путей передачи сигнала (так называемая вертикальная комбинация, направленная на вертикальную блокаду одного пути сигнала) и сочетанное применение таргетных препаратов, имеющих мишенью пути передачи сигнала в клетках различного происхождения, например в опухолевой клетке и клетке эндотелия (горизонтальная комбинация, направленная на горизонтальную блокаду). Данные, полученные в экспериментальных системах (14), получили подтверждение в клинике. Показана возможность повышения противоопухолевого эффекта при применении комбинаций таргетных препаратов, но в то же время возникает проблема их переносимости.

Так, при почечноклеточном раке противоопухолевой активностью обладают ингибитор VEGF бевацизумаб, ингибиторы тирозинкиназ рецепторов VEGF сорафениб и сунитиниб, а также ингибитор m-TOR темзиролимус. Вертикальная блокада оси VEGF→VEGFR комбинацией бевацизумаба с сорафенибом обладает, по данным I фазы клинического изучения, выраженным противоопухолевым эффектом (общая эффективность 46%), однако существенное повышение токсичности (ладонно-подошвенный синдром, гипертензия, протеинурия) требует значительной редукции доз этих препаратов. Комбинации сорафениба или сунитиниба с темзиролимусом оказались непереносимыми. Комбинация бевацизумаба с темзиролимусом оказалась хорошо переносимой, а комбинация бевацизумаб + сунитиниб осложнилась синдромом тромботической тромбоцитопенической пурпуры (15).

Принцип комбинации различных таргетных препаратов несомненно привлекателен, но каждая комбинация требует специального изучения в виде I фазы клинических испытаний для отработки оптимального дозового режима (17). ➡

Что изменилось в терапии больных опухолевыми заболеваниями с появлением таргетных препаратов? Принципиально изменились возможности терапии опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной ткани. При *хроническом миелолейкозе* медиана выживаемости увеличилась до 83-89 мес., 5-летняя выживаемость до 70-84%, 10-летняя выживаемость, ранее едва достигавшая 5%, теперь составляет 40%, а у больных с полным цитологическим эффектом – 80%.

При использовании иматиниба (Гливекта) гематологический эффект достигается у 90-95% больных в хронической стадии и у 30% – при бластном кризе у половины больных с возвратом в хроническую стадию болезни.

У больных с *неходжкинскими лимфомами*, отмечающимися большим разнообразием вариантов, использование ретуксимаба дало возможность улучшить прогноз и результаты лечения.

Введение в практику бортезомиба позволило изменить тактику ведения больных *множественной миеломой*, улучшив результаты лечения рецидивов и увеличив длительность ремиссий.

Безусловно, открылись новые перспективы для больных РМЖ, гастроинтестинальными стромальными опухолями (GIST), колоректальным раком, НМРЛ, светлоклеточным раком почки, плоскоклеточными раками головы и шеи, раком печени. Данные о чувствительности этих опухолей к определенным таргетным препаратам имеют принципиальное значение, подтверждая целесообразность дальнейших исследований по использованию этих препаратов и перспективность ра-

бот по созданию новых, более совершенных таргетных препаратов. Однако реально изменились современные подходы к лечению только некоторых солидных злокачественных опухолей. В первую очередь это относится к терапии HER2/neu позитивного РМЖ.

Гиперэкспрессия HER2 или амплификация гена HER2 обнаруживается у 20-30% общей популяции больных РМЖ и ассоциируется с агрессивным течением заболевания, высоким риском метастазирования и низкой выживаемостью, т.е. является абсолютно неблагоприятным прогностическим признаком. Гуманизированное моноклональное антитело, блокирующее внеклеточный домен рецептора HER2 эпидермального фактора роста, трастузумаб (Герцептин) активирует антителозависимую клеточно опосредованную цитотоксичность, предотвращает формирование HER2 p95 – укороченной (поврежденной) и очень активной формы HER2, останавливает клеточную пролиферацию, прекращая передачу сигнала через HER2, а также ингибирует HER2 регулируемый ангиогенез.

Применение трастузумаба в виде монотерапии у больных с метастатическим HER2 позитивным РМЖ эффективно у 15-35% больных, в комбинации же с классическими цитостатиками – таксанами, производными платины, винорельбином, гемцитабином, капецитабином оказывает выраженный клинический эффект у 40-78% больных, достоверно повышая не только эффективность и продолжительность ремиссии, но и общую выживаемость больных. Наиболее выражен противоопухолевый эффект при

сочетании трастузумаба с антрациклинами, однако кардиотоксичность комбинации трастузумаба с доксорубицином препятствует ее использованию. Особое практическое значение имеют результаты крупных мультицентровых рандомизированных исследований, показавших, что использование трастузумаба в адъювантной терапии ранних форм HER2 позитивного РМЖ снижает риск рецидива заболевания, увеличивая 3-летнюю безрецидивную выживаемость, снижая относительный риск рецидива и метастазов на 36-58% и риск смерти от опухоли на 34% (относительный риск 0,66) (18,19).

Определенные дополнительные перспективы открывает для больных с HER2 позитивным РМЖ возможность успешного применения двойного ингибитора трансминаз HER1 (EGFR1) и HER2 (EGFR2) лапатиниба (Тайверба), работающего в сочетании с капецитабином у HER2 позитивных больных, прогрессирующих после лечения трастузумабом (20).

Противоопухолевой активностью при РМЖ обладает также антиангиогенный препарат бевацизумаб (Авастин) – моноклональное антитело к циркулирующему в крови сосудисто-эндотелиальному фактору роста VEGF.

В мультицентровом рандомизированном исследовании E 2100, включавшем 722 больных метастатическим РМЖ, показано, что включение бевацизумаба повышало частоту ответа на терапию в 2 раза, вдвое увеличивая медиану выживаемости без прогрессирования (с 5,8 до 11,3 мес.) (21).

Таргетная терапия является основой современной лекарственной терапии стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (gastro intestinal stromal tumors – GIST) – опухолей, совершенно нечувствительных к классическим цитостатикам. Эти соединительнотканые опухоли, встречающиеся достаточно редко (у 10-15 на 1 млн человек), характеризуются мутациями Kit – трансмембранного тирозинкиназного рецептора стволового фактора роста (регистрируются у 85% больных), а также мутациями

Принципиальное отличие таргетных препаратов от «классических» противоопухолевых препаратов цитотоксического действия (алкилирующие агенты, антимиетаболиты, антибиотики, винка-алколоиды, таксаны, ингибиторы топоизомеразы) состоит в том, что первые действуют направленно на молекулы, участвующие в процессе канцерогенеза, а вторые, также обладающие специфической направленностью, имеют своей точкой приложения такие общебиологические процессы, как синтез ДНК и митоз.

рецептора тромбоцитарного фактора роста альфа (platelet-derived growth factor receptor alpha – PDGFR- α), которые обнаруживаются у 10-15% больных.

Мультицелевой ингибитор тирозинкиназы иматиниб-мезилат (Гливек), исходно разработанный для лечения хронического миелолейкоза, в качестве таргетного препарата, нацеленного на белок Bcr-Abl, обладает также способностью блокировать рецепторы Kit и PDGFR и соответственно оказался высоко активным при гастроинтестинальных стромальных опухолях (22). До введения в практику иматиниба больные с метастатическим и рецидивными гастроинтестинальными стромальными опухолями, не обладающими чувствительностью к классическим цитостатикам и лучевой терапии, были инкурабельными, медиана их выживаемости не превышала 9-18 месяцев. Использование иматиниба в суточной дозе 400-800 мг перорально позволяет контролировать рост опухоли более чем у 90% больных и в настоящее время является общепризнанным стандартом современного лечения GIST.

В последние годы появились данные о противоопухолевой активности при GIST сунитиниба (Сутента) – другого мультицелевого ингибитора тирозинкиназы со способностью ингибировать тирозинкиназные рецепторы Kit и PDGFR. (23) При иматиниб-резистентных стромальных опухолях ЖКТ применение сунитиниба увеличивает время до прогрессирования в 4 раза и выживаемость до 20 мес. (24).

Современная терапия GIST строится на использовании таргетных препаратов – иматиниба (Гливек) в качестве первой линии терапии и сунитиниба (Сутента) в качестве второй линии терапии для лечения больных с метастатическим процессом. Доказана целесообразность адъювантной послеоперационной терапии иматинибом и изучаются возможности использования в качестве адъюванта сунитиниба (25).

Рак почки – опухоль, при которой введение в практику таргетных препаратов открыло новые перспективы терапии. Эта опухоль нечувстви-

тельна к классическим цитостатическим препаратам и гормонотерапии. При метастатическом раке почки терапия цитокинами (интерлейкины и интерфероны) эффективна не более чем у 25% больных, а медиана выживаемости больных, прогрессирующих после применения цитокинов, не превышает 10-15 месяцев. Исследование моноклонального антитела к VEGF бевацизумаба при светлоклеточном раке почки выявило его противоопухолевую активность при этой опухоли. Комбинация бевацизумаба с интерфероном увеличивала безрецидивную выживаемость больных метастатическим раком почки по сравнению с применением одного интерферона (10,2 мес. против 5,4 мес.), частота ответа достигала 31% в группе получавших интерферон с бевацизумабом против 13% в группе интерферон-плацебо (26).

В 2006-2007 гг. практически одновременно появились сообщения о противоопухолевой активности при раке почки мультицелевых ингибиторов тирозинкиназных рецепторов VEGF и PDGF сунитиниба (Сутента) и сорафениба (Нексава), а также ингибитора киназы m-TOR – темзиролимуса (Торисела).

Сунитиниб в суточной дозе 50 мг перорально принимается в течение 4 недель с перерывом между циклами 2 недели. Показана его противоопухолевая активность при метастатическом раке почки, составляющая до 40%, с медианой периода до прогрессирования, превышающей 8 мес., и медианой выживаемости 11 мес. (27). Сорафениб в суточной дозе 400 мг 2 раза в сутки вдвое увеличивает время до прогрессирования по сравнению с плацебо (24 недели против 12 недель) (28). Темзиролимус и эверолимус – ингибиторы белка m-TOR также обладают противоопухолевой активностью при метастатическом раке почки, увеличивая выживаемость по сравнению с плацебо. По данным рандомизированного исследования, у больных с плохим прогнозом темзиролимус в дозе 25 мг внутривенно еженедельно увеличивал выживаемость по сравнению с альфа-интерфероном, но комбинация темзиролимуса с ин-

терфероном не улучшала результаты (медиана выживаемости получавших интерферон – 7,3 мес., у получавших темзиролимус – 10,9 мес. и у получавших комбинацию – 8,4 мес.) (29).

На ASCO 2008 были сообщены результаты исследования нового ингибитора m-TOR эверолимуса (RAD 001). В двойном слепом рандомизированном исследовании III фазы показано, что этот препарат обладает противоопухолевой активностью у больных раком почки, прогрессирующих после применения ингибиторов тирозинкиназы – сунитиниба и сорафениба (30). Возможность успешного использования ингибиторов m-TOR, в частности эверолимуса, у больных, прогрессирующих на терапии сунитинибом и сорафенибом, позволяет предполагать отсутствие их перекрестной резистентности. Если это подтвердится, то, очевидно, появилась реальная возможность продлить стабилизацию опухолевого процесса у больных с метастатическим раком почки путем последовательного применения новых, активных при этой опухоли таргетных препаратов.

Плоскоклеточные раки головы и шеи в 80-100% случаев характеризуются повышенной экспрессией эпидермального фактора роста (EGF), и соответственно логичным было изучение противоопухолевой активности моноклонального антитела к рецепторам EGFR1 цетуксимаба (Эрбитукса) при этих опухолях. При использовании цетуксимаба в качестве монотерапии у больных, прогрессирующих после 2-6 курсов платиносодержащей комбинированной химиотерапии, эффективность этого препарата, при оценке по шкале REGIST, составила 13% со стабилизацией еще у 33% больных, т.е. контроль роста опухоли составил 46%, причем медиана периода до прогрессирования равнялась 70 дням. В многоцентровом исследовании III фазы показано, что добавление цетуксимаба к стандартной химиотерапии в качестве первой линии химиотерапии статистически достоверно увеличивает выживаемость больных распространенным или



рецидивным раком головы и шеи. В группе получавших цетуксимаб медиана выживаемости составила 10,1 мес. по сравнению с 7,4 мес. в контрольной группе (31).

В большом международном рандомизированном исследовании, включавшем 424 больных плоскоклеточным раком ротоглотки, гипоглотки или гортани, сравнивались результаты применения высокодозной лучевой терапии (213 больных) и высокодозной лучевой терапии в сочетании с цетуксимабом (211 больных). Цетуксимаб вводился в дозе 400 мг/м² (1-е введение) с переходом на 250 мг/м² еженедельно в продолжение всего курса лучевой терапии. Медиана продолжительности местного контроля опухоли составила 24,4 мес. у больных, получавших цетуксимаб с лучевой терапией, и 14,9 мес. у больных, у которых проводилась одна лучевая терапия (относительный риск HR 0,68, $p = 0,005$, т.е. снижение риска на 32%). При сроке наблюдения 54 мес. медиана выживаемости составила 54 мес. для больных, получавших комбинированную терапию (цетуксимаб + облучение), и 29,3 мес. для получавших одну лучевую терапию (относительный риск HR 0,74, $p = 0,03$, т.е. снижение риска на 26%) (32).

Использование цетуксимаба в сочетании с лучевой терапией разрешено FDA в качестве одного из стандартов лечения местнораспространенных плоскоклеточных раков головы и шеи в США.

Возможности лечения больных с метастатическим *колоректальным раком* (КРР) существенно изменились за последнее десятилетие.

Включение в состав комбинированной химиотерапии таргетных препаратов бевацизумаба (Авастина) и цетуксимаба (Эрбитукса) улучшает результаты терапии. Противоопухолевая активность бевацизумаба при использовании монотерапии при КРР невелика, составляя около 3%, однако включение этого МКА к VEGF в комбинированную химиотерапию на основе фторпроизводных пиримидина достоверно улучшает результаты лечения. В ряде рандомизированных исследований доказано, что бевацизумаб

улучшает показатели как непосредственного ответа, так и безрецидивной и общей выживаемости больных, получавших 5-фторурацил с лейковорином, комбинаций IFL (иринотекан + 5-фторурацил + лейковорин) и комбинации FOLFOX (5-фторурацил + лейковорин + оксалиплатин) (33, 34).

Цетуксимаб (Эрбитукс) – МКА к рецептору EGFR1 – обладает противоопухолевой активностью при EGFR позитивном метастатическом КРР порядка 11-14%.

В рандомизированных исследованиях показано, что у больных КРР, прогрессирующих после комбинированной химиотерапии, включавшей оксалиплатин и иринотекан, цетуксимаб в сочетании с симптоматической терапией достоверно увеличивает медиану выживаемости по сравнению с одной симптоматической терапией (6,14 мес. по сравнению с 4,57 мес. соответственно) (35).

В рандомизированном исследовании (36) эффективность цетуксимаба в монотерапии составила 11%, комбинация иринотекана с цетуксимабом была эффективна у 23% больных, время до прогрессирования 1,5 и 4,2 мес. соответственно. У больных, рефрактерных к иринотекану, применение цетуксимаба в сочетании с иринотеканом позволило получить непосредственный эффект, указывая на восстановление чувствительности к последнему.

В настоящее время два таргетных препарата – один ангиогенного действия (бевацизумаб) и второй – ингибитор рецепторов эпидермального фактора роста (цетуксимаб) – реально вошли в арсенал противоопухолевых средств при КРР, что имеет особое значение в условиях меняющейся парадигмы лечения этого заболевания.

Современная терапия метастатического КРР включает в себя последовательное и комбинированное использование всех активных при этой опухоли противоопухолевых препаратов – фторпроизводных пиримидина, оксалиплатина, иринотекана, бевацизумаба, цетуксимаба, что позволило увеличить медиану выживаемости таких

пациентов до двух лет и сделало реально достижимой ближайшую цель – увеличение этого показателя до трех лет.

При *немелкоклеточном раке легкого* используются ингибиторы EGFR – гефитиниб (Иресса) и эрлотиниб (Тарцева), а также ингибитор VEGF бевацизумаб (Авастин), изучается возможность и целесообразность использования цетуксимаба (Эрбитукса) в составе лекарственных комбинаций.

У больных НМРЛ, прогрессирующих после химиотерапии с включением платиносодержащих комбинаций, терапия эрлотинибом достоверно увеличивает общую выживаемость по сравнению с одной симптоматической терапией (в исследовании BR 21 медиана 6,7 мес., в контроле 4,7 мес.), а также безрецидивную выживаемость (9,7 против 8,0 недель) и оказывает симптоматический эффект при удовлетворительной переносимости (37). Международное исследование TRUST, включающее более 7000 больных НМРЛ, получавших эрлотиниб, подтвердило эти данные (38).

Эффективность ингибиторов тирозинкиназы EGFR зависит от генетической характеристики опухоли (мутаций генов EGFR и KRAS), причем наличие мутации гена EGFR положительно коррелирует с эффективностью.

В рандомизированных исследованиях показано, что включение бевацизумаба в комбинированную химиотерапию паклитакселем + карбоплатином и гемцитабином + цисплатином позволяет увеличить общую и безрецидивную выживаемость больных с аденокарциномой легкого на 1,5-2 мес. (39, 40).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние 10 лет таргетные препараты уверенно вошли в арсенал современной противоопухолевой химиотерапии. В онкогематологии введение в практику таргетных препаратов имело революционизирующее значение. Применение иматиниба (Гливек) при хроническом миелолейкозе, ритуксимаба (Мабтеры) и алемтузумаба (Кэмпаса) при лимфомах,


бортезомиба (Вэлкейда) при миеломной болезни принципиально изменило возможности лечения этих гемобластозов.

Для больных с такими опухолями, как HER2 позитивный РМЖ и гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST) использование препаратов этой группы жизненно необходимо, являясь единствен-

ным меняющим их судьбу методом лечения.

Для больных метастатическим светлоклеточным раком почки появление таргетных препаратов, таких, как сорафениб, сунитиниб, ингибиторов m-TOR – это первый луч надежды, позволяющий рассчитывать на то, что дальнейшая разработка этого направления позволит

реально улучшить возможность их лечения.

При плоскоклеточных раках головы и шеи, КРР, НМРЛ таргетные препараты стали признанным компонентом комбинированной химиотерапии и лучевой терапии, улучшая результаты лечения, не меняя, однако, кардинально исход заболевания. 

Литература

- Mountzios G., Soria J-Ch. Overview of existing therapies in Targeted therapies in oncology / Giaccone G., Soria J.Ch editors // Informa N.Y., London, 2007. pp. 1-17.
- Tsao M., Zhu C., Sacurada A. et al. An analysis of the prognostic and predictive importance of K-RAS mutation status in the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group BR-21 study of erlotinib versus placebo in the treatment of non-small cell lung cancer ASCO 2006, Abstr 7005.
- Van Zandwijk N., Mathy A., Boerringer L. et al. EGFR and KRAS mutations as criteria for treatment with tyrosine kinase inhibitors: retro- and prospective observations in non-small cell lung cancer // Annals of Oncology, 2007; 18, 1, 99-103.
- Eberhard D.A., Johnson B.E., Amier L.C. et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in k-RAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib // J. Clin Oncol, 2005, 23, 5900-5909.
- Riely G.J., Pao W., Pham D.K. et al. Clinical course of patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations treated with gefitinib or erlotinib // Clin. Cancer Res, 2006, 12, 839-844.
- Tsao M.S., Sacurada A., Cutz J. C. et al. Erlotinib in lung cancer – molecular and clinical predictors of outcome // N. Engl. J Med, 2005, 353, 133-144.
- Cappuzzo F., Toschi L., Tricolini R. et al. Clinical and biological effects of gefitinib in EGFR Fish positive phospho-akt positive or never smokes non small cell lung cancer (NSCLC) Preliminary results of the ONCOBELL trial. J. Clin Oncol, 2006, 24, abstr 7023.
- Kris M.G., Pao W., Zakowski M. F. et al. Prospective trial with preoperative gefitinib to correlate lung cancer response with EGFR exon 19 and 21 mutations and to select patients for adjuvant therapy. Preliminary results of the ONCOBELL trial // J. Clin Oncol, 2006, 24, abstr 7003.
- Paz-Ares L.G., Sanchez S.M., Garcia-Velasco A. et al. A prospective phase II trial of erlotinib advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (P) with mutations of the tyrosine kinase (TK) domain of the Epidermal growth factor receptor (EGFR) // J. Clin Oncol, 2006, 24, abstr 7020.
- Miller V.A., Zakowsky M.F., Riely G.J. et al. EGFR mutations and copy number, and KRAS mutations as predictors of outcome with erlotinib in bronchioloalveolar cell carcinoma (BAC). Results of a prospective phase II trial // J. Clin Oncol, 2006, 24, abstr 7003.
- Van Cutsem E., Lang I., D'haens G. et al. K-RAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: the CRYSTAL experience // J. Clin. Oncol. suppl. 2008, v. 20, N 185 Part II 2.
- Simon R. Transforming Correlative Science to Predictive Personalized Medicine: The Role of Biomarkers in Therapeutic Development ASCO 2006 Educational Book; 113-118.
- Simon R. Re-Examination of the design of early clinical development trials for Molecularly targeted drugs. ASCO 2006 Educational Book; 126-129.
- Teicher B. Preclinical evidence supporting combinations of targeted agents. Ann. of Oncol. 2008, v 19, suppl 3, iii16.
- Sosman J., Puzanov I., Atkins M., Flaherty R. Combination targeted therapy in advanced renal cell carcinoma (RCC). Ann. of Oncol. 2008, v 19, suppl 3, iii16.
- Azad N., Annunziata C., Perroy A. et al. Combination anti-angiogenesis therapy with sorafenib and bevacizumab in advanced solid tumors. Ann. of Oncol. 2008, v 19, suppl 3, iii16.
- Herbst R.S., Johnson D.H., Mineberg E. et al. Phase I/II trial evaluating the anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody bevacizumab in combination with HER1/Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib for patients with recurrent non-small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. 2005, v 23 n 11, 2544-2555.
- Romond E. Early stage human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: Evolving data from randomized trials. ASCO 2007 Educational Book; 85-89.
- Winer E.P., Piccart-Gebhart M.J., Rudo H.S., Sledge G.W. Management of Her2-positive breast cancer ASCO 2006 Educational Book, 3-15.
- Geyer C.E., Forster J., Lindquist D. et al. Lapatinib plus capecitabine for Her2-positive advanced breast cancer // New Engl. J. Med, 2006, 355 (26) 2733-43.
- Miller K., Wang M., Gralow J. et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer // N. Engl. J. Med. 2007, 357, 2666-2676.
- Demetri G., Benjamin R., Blanke C.D. et al. NCCN task force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) – update of the NCCN clinical practice guidelines. J. Natl. Compr. Canc Netw. 2007, 5 (suppl 2) S1-29 quiz s 30.
- Demetri G.D., van Oosterom A.T., Garrett C.K. et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors after failure of imatinib: a randomized controlled trial // Lancet, 2006, 369, 1329-1338.
- Chow L.O.M., Eckhardt S.G. Sunitinib: from rational design to clinical efficacy // J. Clin. Oncol, 2007, v 25, №7: 884-895.
- Cassier Ph.A., Dufresne A., Blay J.Y. Controversies in the adjuvant treatment of gastrointestinal stromal tumors (GIST) with Imatinib. ASCO 2008 Educational book, 524-528.
- Escudier B., Koralevsky P., Pluzanska A. et al. A randomized controlled double-blind phase III study (AVOREN) of bevacizumab / interferon α 2a vs placebo/ interferon α 2a as first line therapy in metastatic renal carcinoma // J. Clin. Oncol, 2007, 25, 18 s (suppl 3).
- Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus Interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma // N. Engl. J. Med. 2007, v 356 N2 115-124.
- Bukowsky R.M., Eisen T., Szezylik G. et al. Final results of the randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma. Survival and biomarker analysis // J. Clin. Oncol, 2007, 25, (suppl 18) abstr 5023.
- Hudis G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa or both for advanced renal cell carcinoma // N. Engl. J. Med. 2007, v 356, 2271-2281.
- Motzer R.J., Escudier B., Oндard et al. RAD 001 versus placebo in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) after progression on VEGFR2-TK therapy: results from a randomized, double-blind multicenter phase III study // J. Clin Oncol 2008, v 28, № 185, part II of I, LSA 5026.
- Vermorken J.B., Mesia R., Vega V. et al. Cetuximab extends survival of patients with recurrent of metastatic SCCHN when added to first line platinum based therapy – results of a randomized phase III (Extreme) study // J. Clin. Oncol. 2007, v 25, 18s, (suppl abstr 6008).
- Bonner J., Harari P., Giralt J. et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck // New Eng. J. Medicine, 2006, v 354, 567-578.
- Huzwitt M., Fehienbacher I., Novotny W. et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer // N. Engl. J. Med 2004, 350, 2335-2342.
- Giantonio B.J., Catalano P.J., Meropol N.J. et al. High-dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX 4 in previously treated advanced colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative oncology Group (ECOG) study E 3200 // J. Clin. Oncol 2005, vol 21 N165, suppl 1, abstr 2.
- Jonker D.J., O'Callaghan Ch.J., Karapetes Ch.S. et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer // N. Engl. J. Med. 2007, 357, 20, 2040-2048.
- Cunningham D., Humblet Y., Siena S. et al. Randomized phase II study of cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer // N. Engl. J. Med. 2004, 351, 337-345.
- Shepherd F., Pereira J, Cinleau T.E. et al. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer // N. Engl J Med, 2005, 353, 123-132.
- Reck M., Mali P, Arieta O. et al. Global efficacy and safety results from the TRUST study of erlotinib monotherapy in > 7000 patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) // In advance through molecular biology in thoracic cancer international thoracic oncology congress Dresden, 2008.
- Sandler A., Gray R., Perry M.C. et al. Paclitaxel-Carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer (NSCLC) // N. Engl. J. Med. 2006, 355, 2542-2550.
- Manegold C., von Pavel J., Zatlonkal R. et al. Randomized, double-blind multicenter phase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC): BO17704 // J. Clin. Oncol. 2007, v 25, № 185, part II of II, LBA7514.