

ОНКОЛОГИЯЛЫҚ ТӘЖІРИБЕДЕГІ МАҚСАТТЫ ТЕРАПИЯНЫҢ АРТЫҚШЫЛЫҚТАРЫ МЕН ҮМІТТЕРІ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

А.И. МУРИНА¹, А.Р. УАЙСОВА¹, А.М. ЕРГАЛИЕВА¹

¹№3 көпсалалы аурухана, Қарағанды, Қазақстан Республикасы

ТҰЖЫРЫМ

Өзектілігі: Қазіргі уақытта қатерлі ісік әлемдегі өлімнің екінші жетекші себебі болып табылады және 2022 жылы шамамен 19,3 миллион жаңа ауруға және 10 миллион өлімге жасауға береді деп күтілуде. Адамның қатерлі ісігінің дамуы мен дамуын басқаратын молекулалық жолдарды түсіну арқылы жаңа емдеу тәсілін мақсатты терапия қатерлі ісікке қарсы медицина саласындағы жаңа жетістіктерге айналды. Адамның қатерлі ісігінің дамуын және прогрессиясын қозғаушы молекулалық жолдарды түсіну арқылы жаңа мақсатты терапия онкологиялық медицинадағы таңғажайып жаңа жетістікке айналды. Бұл мақсатты емдеу, сонымен қатар биологиялық емдеу деп те аталады, қатерлі ісік жасушаларының өсуін тежейтін, жасушалардың өсуіне және туморигенезге қажетті молекулаларға бағытталған медициналық емдеудің негізгі әдісі болды. Өзінің ерекшелігінің арқасында бұл жаңа емдеу басқа емдеу әдістерімен, соның ішінде гормондық терапиямен және химиятерапиямен салыстырғанда шектеулі жанама әсерлері және тиімділігі жоғары терапия болады деп күтілуде.

Берілген зерттеудің мақсаты: Онкологиялық тәжірибеде мақсатты терапияның артықшылықтары мен үміттері туралы шолумен қамтамасыз ету.

Әдістері: Іздеу 2016-2021 жылдарға арналған Scopus, Medline, Cochrane, PubMed және ScienceDirect дерекқорларында жүргізілді. Дереккөздерді іздеу келесі кілт сөздер бойынша жүргізілді: клиникалық сынақтар, иммунотерапия, моноклоналды антиденелер, төмен молекулалы ингибиторлар, мақсатты терапия.

Зерттеу нәтижелері: Бұл шолуда біз мақсатты қатерлі ісік терапиясының клиникалық дамуын, жетістіктері мен қиындықтарын, соның ішінде төмен молекулалар ингибиторларын және мақсатты антидене терапияларын зерттейміз. Мұнда біз эпидермальды өсу факторы рецепторларын, тамырлы эндотелий өсу факторына, адамның эпидермальды өсу факторы 2 рецепторларын, анапластикалық лимфома киназасын, BRAF және T-жасушалық делдалдық реакция ингибиторларын, цитотоксикалық T-лимфоцитарлық байланысқан ақуызды және бағдарламаланған жасуша өлімі ақуызын-1/лиганд PD-1 енгіземіз.

Қорытынды: Соңғы онжылдықта онкологиялық ауруларды емдеуде айтарлықтай өзгерістер болды, оның ішінде таргеттік терапия кеңінен қолданыла бастады. Алайда, монотерапияда мақсатты препараттар төмен белсенділікті көрсетеді. Сонымен қатар, мақсатты терапия үшін пациенттерді таңдау қиын міндет болып қала береді, өйткені көптеген мақсатты агенттердің әрекетін болжау үшін сенімді биомаркерлер жетіспейді. Осыған байланысты онкологиялық аурулардың патогенезін анықтайтын молекулалық биология мен сигналдық жолдарды толығырақ зерттеу қажет.

Түйінді сөздер: Клиникалық сынақтар; Иммунотерапия; Моноклоналды антиденелер; Төмен молекулалы ингибиторлар; Мақсатты терапия.

Кіріспе: 2021 жылдың қорытындысы бойынша Қазақстан Республикасында қатерлі ісіктермен сырқаттану 100 мың тұрғынға шаққанда 173,5-ті құрады. Абсолютті түрде 32 526 жаңа жағдай анықталды. Сырқаттанушылықтың төмендеуі 11,4%-ды құрады. 2021 жылы онкологиялық науқастар контингенті 190 159 науқасты құрады (2020 жылы – 186 326 пациент). Олардың шамамен 80%-ы химиотерапияны тәуелсіз немесе адьювантты режимде қажет етеді.

Химиотерапия қатерлі ісік жасушаларына тән тез өсетін жасушалардың бөлінуін басуға негізделген, бірақ, өкінішке орай, ол сонымен қатар шаш фолликулалары, сүйек кемігі және асқазан-ішек жолдары сияқты жоғары жылдамдықтағы қалыпты жасушаларға әсер етеді, химиотерапияның жанама әсерлерін тудырады. Қалыпты жасушалардың ретсіз жойылуы, әдеттегі химиотерапиялық препараттардың уыттылығы, сондай-ақ көптеген дәрілерге төзімділіктің дамуы ісік жасушаларының молекулалық биологиясындағы өзгерістерге негізделген жаңа тиімді мақсатты емдеу әдістерін іздеу қажеттілігін растайды [1].

Молекулалық биологияны түсінудегі соңғы жетістіктердің арқасында өлім механизмдері, сондай-ақ

жасушалардың бөлінуі анықталды, бұл белгілі молекулалық жолдарға, мақсатты терапия деп аталатын дәрі-дәрмектердің дамуына әкелді. FDA мақұлдаған ісікке қарсы дәрі-дәрмектер соңғы жылдары биологиялық трансдукция жолдарын немесе белгілі бір қатерлі ісік ақуыздарын бұғаттайды, апоптоз және иммундық жүйені ынталандыру арқылы ісік жасушаларының өліміне әкеледі немесе химиотерапиялық агенттерді қатерлі ісік жасушаларына арнайы жеткізіп, жағымсыз жанама әсерлерді азайтады. Олардың дәстүрлі химиотерапиядан артықшылығы, сау және қатерлі ісік жасушаларына әсер етудің орнына, олар жай ісік жасушаларына бағытталған. Мақсатты терапияға моноклоналды антиденелер немесе кішкентай молекула ингибиторларын арқылы белгілі бір жасушалық сигнал беруді өзгерту арқылы тікелей қол жеткізуге болады. Бірақ бұл шолуда негізінен химиотерапиялық агенттерді ісік жасушаларының бетінде шамадан тыс басатын молекулалық нысандарға жеткізетін жанама мақсатты тәсілдерге назар аударылады. Сонымен қатар алдыңғы стандартты емдеу әдістерімен жаңа мақсатты «Дизайн» препараттары қарастырылған бұл дәрі-дәрмектерді емдеудегі прогресс деп санауға болады [2].

Канцерогенездің молекулалық негізі туралы біздің өсіп келе жатқан түсінігімізбен өкпе, тоқ ішек, кеуде немесе бүйрек қатерлі ісігі бар адамдарды емдеудің перспективалы нәтижелерін беретін бірнеше мақсатты агенттер жасалды. Соңғы зерттеулер молекулалық мақсатты терапия өмір сүру ұзақтығын арттыруы мүмкін деп болжайды. Мақсатты емдеу әдістері тиімділікті арттыру және уыттылықты азайту үшін дәстүрлі емдеу әдістеріне қосымша жасалады.

Таргетті дәрі-дәрмектердің көпшілігінде ісік жасушаларын өлтіру немесе қатты зақымдау мүмкіндігі жоқ (цитотоксикалық әсер), тек пролиферацияға ингибиторлық әсер етеді немесе қатерлі фенотиптің пайда болуына жауап беретін механизмдерді өшіру арқылы ісік жасушаларының дифференциациясын ынталандырады (цитостатикалық әсер). Осыған байланысты оларды қолданудың негізгі әсері емдеу емес, ісіктің өсуін ұзақ уақыт басу немесе жақсы жағдайда ісік массасының төмендеуі болып табылады. Бұл олардың ықтимал маңыздылығын еш уақытта азайтпайды, өйткені қатерлі ісіктің созылмалы аурудың күйіне ауысуы, толық емдеуге қол жеткізуден гөрі тартымды мақсат [3].

Алайда, бұл емдеудің емдік пайдасы әлі де талқылануда. Біздің мыңжылдықтың басында қатерлі ісіктердің химиотерапиясын оңтайландыру, ең жақсы режимдер мен комбинацияларды таңдау мәселелерін белсенді зерттеу жалғасуда. Алайда, химиотерапияға сезімталдықты болжау өте күрделі үрдіс болып табылады.

Берілген зерттеудің мақсаты: Онкологиялық тәжірибеде мақсатты терапияның артықшылықтары мен үміттері туралы толық шолумен қамтамасыз ету.

Емдеу әдісінің жетекші принциптері:

1. Атипті жасушалардың өсуі мен бөлінуін реттейтін химиялық реакциялардың үзілуі. Процестің нәтижесі неоплазияның дамуын тоқтату.

2. Эпидермальды өсу факторларына (EGFR) және тамырлы өсу факторлары рецепторларына (VEGF-ге) мақсатты әсер ету.

3. Қатерлі ісікті тамақтандыратын тамырлы желінің пайда болуын болдырмау.

4. Қайта туылған жасушалық құрылымдарды жою үшін ағзаның өзіндік иммундық ресурстарын белсендіру.

5. Ісік жасушаларының ішінен жойылуы. Препарат молекулалардан тұрады. Олар ісік жасушаларының рецепторларымен байланысып улы әсер етеді.

6. Рецептордың жасушаішілік доменінің тиронкиназасының тежелуі, бұл фосфоляция блокадасына әкеледі, рецептордан жасушаішілік сигнал беруді жүзеге асыратын молекулаларға сигнал беруді бұзады.

7. Сигналдың интрацеллюлярлық берілуін жүзеге асыратын ақуыздардың жасушаішілік тежелуін қамтамасыз етуі тиіс [4].

Әдістері: Дереккөздерді іздеу келесі дерекқорларда жүргізілді: Scopus, Medline, Cochrane, PubMed, ScienceDirect. Іздеу тереңдігі 5 жылды құрады: 2016 жылдан 2021 жылға дейін жыл аралықтары. Зерттеу сыни қарау үрдісінен өткен, жарияланған дереккөздерге, ғалымдардың зерттеулеріне, ашық қол жетімді ғылыми басылымдардағы мақалаларға, дәлелді материалдарға, рефераттар мен газеттегі мақалаларға, ғылыми форумдардағы баяндамалардың тезистерінен алынған талдауға негізделген. Дереккөздерді іздеу келесі кілт

сөздер бойынша жүргізілді: клиникалық сынақтар, иммунотерапия, моноклоналды антиденелер, төмен молекулалы ингибиторлар, мақсатты терапия.

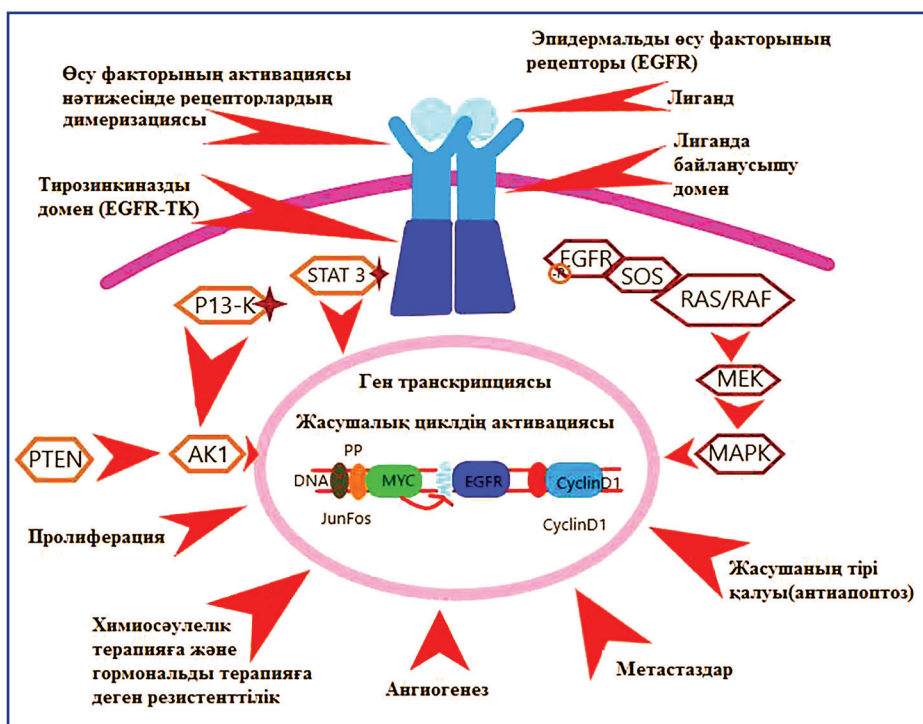
Зерттеу нәтижелері:

Өсу факторы рецепторларының ингибиторлары.

Соңғы жылдарда эпидермальды өсу факторы (EGF) отбасын және (EGFR) рецепторлардың отбасын зерттеулері тез дамып келеді. Әр түрлі лигандтары бар эктодомендердің жаңа кристалды құрылымдары, олигомеризация арқылы киназа доменінің активтенуі және флуоресценция әдістерін лигандты байланыстыру кезінде қолдану терең конформациялық өзгерістерді анықтады. EGFR отбасынан жасушалық сигнал беруді бақылау күрделі, гетеродимеризациямен, лигандтың жақындығы және қарама-қарсы кедергілерімен жасуша нәтижелеріне әсер етеді. EGFR отбасының кейбір мүшелері қатерлі ісік жасушаларында шамадан тыс гиперэкспрессирленеді немесе мутацияға ұшырайды. EGFR отбасындағы сигнал берудің бұзылуы көптеген қатерлі ісік түрлерінің қатерлі фенотипін ынталандырады және осы рецепторлардың ингибиторлары да, сигнал беру антагонистері де пациенттерге емдік әсер етеді. EGFR отбасына бағытталған аффитденелердің, антиденелердің, шағын молекулалы ингибиторлардың және тіпті иммунотерапияның дизайны онкологиялық науқастар үшін нәтижелерді жақсартудың перспективалы жаңа тәсілдерін ұсынды. Иондаушы сәулелену көптеген өсу факторларының рецепторларымен белсендіріліп және өзара әрекеттесетесіп, ісіктің терапияға реакциясына әсер ететінің көрсеткен. Осы рецепторлардың өзара әрекеттесуінің ішінде эпидермистің өсу факторының рецепторы (EGFR) соңғы онжылдықта жетілген клиникалық қосымшалармен кеңінен зерттелді. Моноклоналды антиденелерді (mAb) немесе төмен молекулалы тирозинкиназа ингибиторларын (TKI) қолдана отырып, радиация мен EGFR-ге бағытталған агенттердің үйлесімі бір сәулеленумен салыстырғанда ісікті бақылауды жақсартудың перспективті тәсілін ұсынады. Біріктірілген емнен кейін ісікке қарсы қабілетін арттыруға ықпал ететін бірнеше негізгі механизмдер анықталды. Оларға жасуша циклінің таралуы, апоптоз, ісік жасушаларының репопуляциясы, ДНҚ-ның зақымдануы немесе қалпына келуі және ісіктің тамырлы желісіне әсері жатады. Алайда, іс жүзінде барлық ісікке қарсы препараттар сияқты, EGFR-ге бағытталған препараттарға бастапқыда жауап беретін пациенттер ақыр соңында резистенттілікті дамытып, қатерлі ісік ауруының өршуін көрсетуі мүмкін. Тұрақтылықтың бірнеше ықтимал механизмдері анықталды, оның ішінде EGFR және төменгі сигнал молекулаларындағы мутациялар, сондай-ақ EGFR сигнал беру ингибициясын айналып өтетін мүшелермен байланысты балама тирозинкиназа рецепторларының активтенуі. Қазіргі уақытта тұрақтылықты жеңудің бірнеше стратегиясы клиникаға дейінгі және клиникалық модельдерде зерттелуде, оның ішінде EGFR t790 M тұрақтылық мутациясына бағытталған немесе EGFR отбасының бірнеше мүшелеріне бағытталған агенттер, сондай-ақ басқа рецепторлық тирозин киназаларына және төменгі сигнал беру аймақтарына бағытталған агенттер. Өсу факторларының рецепторлары жасушалардың беткі мембраналарында локализацияланған әртүрлі трансмембраналық ақуыздардың үлкен тобымен ұсынылған және рецепторлардың үш бөлігі бар. Өсу факторларының рецепторлары қажет лигандамен және рецепторымен бай-

ланысқаннан кейін белсендірілуі жүреді, сонымен қатар жасушаға митогендік сигналдың өтуі үшін бірнеше арна-

йы жолдардың RAS/RAF/MAPK жолы, STAT, PI3K/AKT белсендірілуі арқылы жүреді (1-Сурет) [5, 6].



1-Сурет. EGFR рецепторларының лигандалырымен және сәйкес рецепторларымен байланысу жолы [6]

VEGF рецепторларының тирозин киназаларымен (1-3 VEGFR) байланыстыру арқылы эндотелий жасушаларында VEGF сигналын белсендіреді. Бұл рецепторлардан сигналдың гиперактивтілігі ісіктерде жиі кездеседі. Бұл құбылыс бірнеше оқиғалардың нәтижесі: гиперэкспрессия лигандтың шамадан тыс мөлшерінің ісіктері мен рецепторлардың мутациясы салдарынан, сонымен қатар лигандамен байланыста болуына қарамай, үнемі белсенді күйде болады [7].

Ангиогенез және VEGF қатерлі ісік кезіндегі емдік мақсат ретіндегі рөлі.

Қатерлі ісік жасушалары қалыпты жасушалардан түбегейлі ерекшеленеді, өйткені олар ісіктің өсуі мен дамуын қамтамасыз ететін ерекше белгілерге ие болды. Метаболикалық талаптардың жоғары болуына байланысты өсіп келе жатқан солидті ісіктер васкуляризацияға байланысты қоректік заттар мен оттегімен қамтамасыз ету және метаболизм өнімдерін алып тастау үшін қажет. Васкуляризация ангиогенезге, яғни қолданыстағы қан тамырларынан өну арқылы жаңа қан тамырларының пайда болуына ықпал етуі мүмкін. Қалыпты физиологияда ангиогенез эмбриогенез кезінде жаңа тамырлардың пайда болуында маңызды рөл атқарады, бірақ ол негізінен ересектер денесінде уақытша белсендірілген жараларды емдеу және әйелдердің ұрпақты болу циклі кезінде тыныш күйде болады. Ангиогенез про-және антиангиогендік факторлардың күрделі өзара әрекеттесуімен қатаң бақыланғанымен, солидті ісіктердің өсуімен оны белсендіруге болады, бұл “Ангиогендік қосқыш” қатты ісіктердің ерекшелігі ретінде танылады. Ісіктен бөлінетін проангиогендік факторлардың ішінде тамырлы эндотелийдің өсу факторлары (VEGF), атап айт-

қанда VEGF-A ісік ангиогенезін индукциялаудың негізгі факторлары ретінде анықталды. VEGF рецепторларының тирозин киназаларымен (1-3 VEGFR) байланыстыру арқылы эндотелий жасушаларында VEGF сигналын белсендіреді. Осылайша, VEGF эндотелий жасушаларының көбеюі мен өмір сүруін ынталандырады және тамырлардың өткізгіштігін арттырады, осылайша өсіп келе жатқан ісіктің метаболикалық қажеттіліктерін қолдайды. Ісіктердің биологиясындағы ангиогенездің маңыздылығын ескере отырып, соңғы онжылдықтардағы дәрі-дәрмектерді әзірлеу әрекеттері ангиогенезді тежеудің және ісіктің тамырлы желісін қалыпқа келтірудің емдік мақсаты ретінде VEGF-A-мен ангиогенезге қарсы бағытталған. Бұл тәсілдің негізділігі ісіктердің бірқатар модельдеріндегі in vivo зерттеулерімен расталды, бұл ангиогенезді VEGF-ке моноклоналды антиденелермен ингибирлеу ісіктердің өсуін тежеді. Ангиогенездің “тікелей стимуляторлары” болып саналатын тамырлы эндотелийдің өсу факторының (VEGF) әсері өте маңызды. Тамырлы эндотелийдің өсу факторының жоғары деңгейі көптеген ісіктерде кездеседі (тоқ ішек қатерлі ісігі, сүт безі қатерлі ісігі, қатерлі ісік асқазан, өкпе обыры). Мұның себебі ісікке тән гипоксия мен тотығу стрессінің шарттары болып табылады [8].

Ангиогенезге тәуелсіз VEGF-тің қатерлі ісіктің дамуы мен өршуіндегі рөлі

Ісіктің микроортасы эндотелий жасушаларын, перитциттерді, иммундық жасушаларды және фибробластарды, сондай-ақ жасушадан тыс матрицаны қоса алғанда, әртүрлі жасушалардан тұратын күрделі және интерактивті орта болып табылады. Қатерлі ісік жасушалары ісік ангиогенезін индукциялау, ісік жасушаларының пролифе-

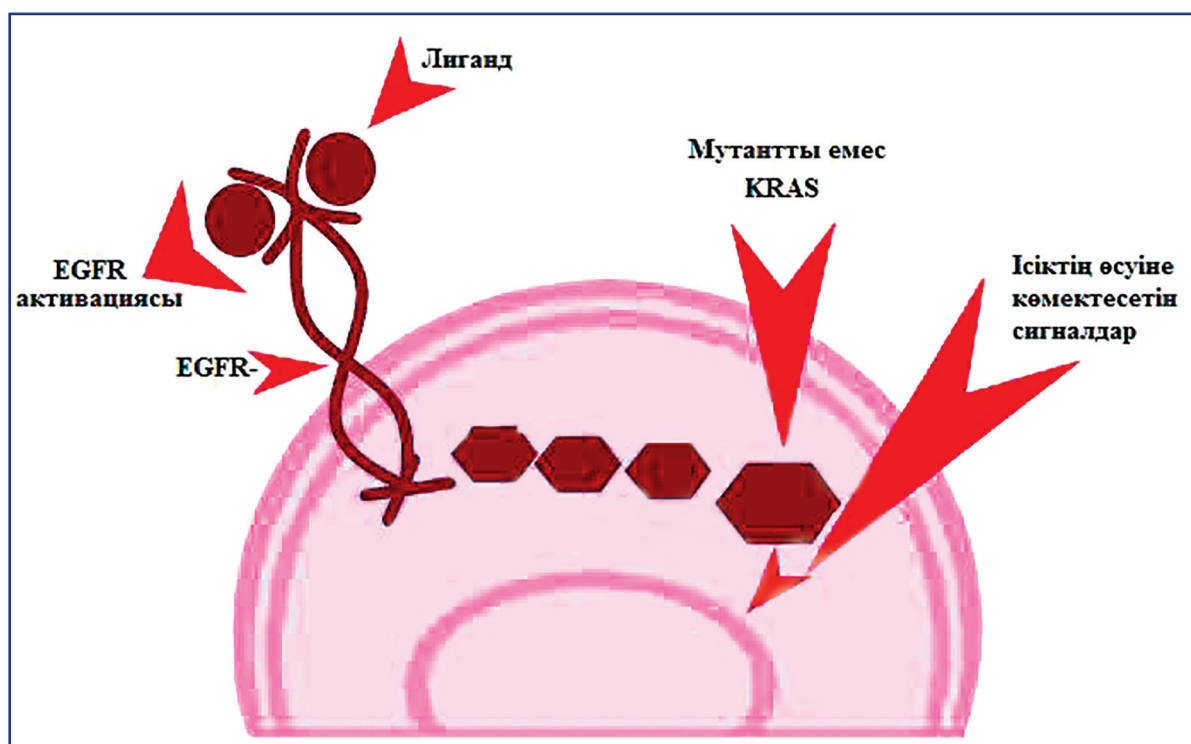
рациясын ынталандыру және иммундық жүйені тануды болдырмау үшін иммундық төзімділікті арттыру үшін жасушадан тыс сигналдарды шығару арқылы олардың микроортасына әсер етеді.

Соңғы зерттеулер көрсеткендей, VEGF сигналдарының берілуі, атап айтқанда, VEGF-A қоздырылған сигнал беру, ісіктің дамуын қолдауда ангиогенезге тәуелсіз қосымша рөл атқарады, мысалы: ісік жасушалары, тамырлы эндотелийдің өсу факторы (VEGFR) 1 рецепторларының сигналдарын беру арқылы ісік жасушаларының көбеюін, көші-қонын және инвазивтілігін ынталандыру, ісіктің дің жасушалары; VEGF-A/нейропиплин-1 жолын белсендіру арқылы діңгекті ынталандыру және VEGFR-2/STAT-3 сигналдарын беру арқылы өзін-өзі жаңарту, иммундық жасушалар; гемопозддік жасушаларда (VEGFR1), дендриттік жасушаларда (VEGFR-3), макрофагтарда (VEGFR-1 және VEGFR-3), Т-жасушаларда (VEGFR-1 және VEGFR-2) және реттеуші Т-жасушаларда (VEGFR-1, VEGFR-1 және VEGFR-2) vegfr сигналдарын беру арқылы ісіктің шағын ортасында иммунитетті басу. Атап айтқанда, VEGF сигнализациясы көптеген механизмдермен иммунитетті басады, соның ішінде аберранттық гематопоз, дендриттік жасушалар мен Т-жасушаларының жетілуі мен функциясының бұзылуы, белсендірілген Т-жасушаларының тасымалдануы мен өмір сүруін тежеу, сонымен қатар реттеуші Т-жасушалары мен миелоидты супрессор жасушалары сияқты иммуносупрессивті жасушалардың белсенділігін ынталандыру. Қатерлі ісікке қарсы иммундық төзімділікті арттырудағы рөлін ескере отырып, VEGF/VEGFR-ге бағытталған, әсіресе қатерлі ісік иммунотерапиясымен бірге қатерлі ісікке қарсы иммунитетті күшейту әдісі ретінде танылды [9].

Бевацизумабты, VEGF-ке бағытталған алғашқы терапияны дамыту.

Бірінші қолжетімді антиангиогендік препарат – барлық айналымдағы еритін, VEGF-A изоформаларымен бай-

ланысатын гуманизацияланған моноклоналды антидене – Бевацизумаб (Авастин). Бевацизумаб – тамырлы эндотелийдің өсу факторына (VEGF) қарсы рекомбинантты ізгілендірілген моноклоналды антидене. VEGF-A-мен байланыстыра отырып, бевацизумаб VEGF-A-ның VEGFR-мен әрекеттесуіне жол бермейді және осылайша неоваскуляризацияға ықпал ететін VEGF сигнал беру жолдарының белсенуін тежейді (2-Сурет) [10]. In vivo зерттеулері Бевацизумаб тамырлардың өсуін бәсеңдететінін, жаңадан пайда болған тамырлардың регрессиясын туындататынын және цитотоксикалық химиотерапияның жеткізілуін жеңілдету үшін тамыр желісін қалыпқа келтіретінін, сондай-ақ ісік жасушаларына тікелей әсер ететінін көрсетті. Оның әсер ету режиміне сүйене отырып, бевацизумабтың клиникалық дамуы ангиогенезден туындаған ісік түрлеріне бағытталған. Атап айтқанда, VEGF-тің қатерлі ісік прогрессиясындағы маңызды рөлін метастатикалық колоректальды қатерлі ісік, кіші жасушалы емес өкпе қатерлі ісігі, метастатикалық сүт безі қатерлі ісігі, мультиформалы глиобластома және аналық без қатерлі ісігін қоса алғанда, солидті ісіктердің бірнеше түрлерінде нашар болжаммен немесе агрессивті аурумен VEGF-тің интракүптуралық көрінісі қауымдастығы растады. Сонымен қатар, бүйрек жасушаларының карциномасы гипоксиядан туындаған факторды реттеудің бұзылуымен жоғары тамырлы қатерлі ісік ретінде танылады, бұл VEGF экспрессиясының жоғары деңгейіне әкеледі. Бастапқыда химиотерапиямен бірге метастатикалық колоректальды қатерлі ісік ауруын емдеуге мақұлданған, оның көрсеткіштері қазір метастатикалық сүт безі қатерлі ісігі, өкпенің ұсақ емес жасушалық қатерлі ісігі, глиобластома, бүйрек жасушалық карцинома, аналық без және жатыр мойны обырларын қамтиды. Бұл зерттеулер бевацизумабтың клиникалық артықшылықтарын көрсетті, ол негізінен химиотерапиямен бірге солидті ісіктердің кең спектріне қатысты қолданылады [11].



2-Сурет. EGFR- мен байланысқан кезде миогендік сигналдың берілуі және үзілуі [10]

Соңғы 15 жыл ішінде VEGF-тің ісік микроортасындағы рөлі туралы түсінігіміз өзгерді. Енді біз VEGF қан тамырларының түзілуін бақылауда маңызды рөл атқарып қана қоймай, сонымен қатар ісік тудырған имносупрессияны модуляциялайтынын білеміз. Бевацизумабтың иммуномодуляциялық қасиеттері клиникалық зерттеулерде зерттелетін аралас терапия тәсілдерінің жаңа перспективаларын ашты. Атап айтқанда, бевацизумабтың қатерлі ісік иммунотерапиясымен үйлесуі жақында өкпенің жасушалық емес қатерлі ісігін емдеу үшін мақұлданды, сонымен қатар гепатоцеллюлярлық карциноманы емдеудің клиникалық пайдасы көрсетілді. Алайда, қарқынды зерттеулерге қарамастан, бевацизумабты жеке-жеке пайдалануға мүмкіндік беретін сенімді және дәлелденген биомаркерлер қиын болып қалады. Жалпы алғанда, бевацизумаб қатерлі ісік терапиясының негізгі агенті болып қала береді деп күтілуде, өйткені оның бекітілген көрсеткіштері бойынша тиімділігі де, жаңа мақсатты аралас емдеу әдістерінде серіктес ретіндегі перспективалары да бар [12].

Тиронкиназа ингибиторлары жоғары белсенді р210bcr/ABL атты химиялық түзеді, бұл ақуыздың гемопэтикалық ізашар жасушаларда пайда болуы жасушаның қалыпты жұмысының бұзылуына және оның қатерлі өзгеруіне әкеледі. Уақыт өте келе р210bcr/ABL қатерлі ісігі бар жасушалар қалыпты бағаналы жасушаларды ығыстырады және созылмалы миелолейкоздың клиникалық-гематологиялық көрінісі дамиды. Иматиниб осы ауруды емдеуге арналған препарат ретінде құрылды, өйткені ол р210 ақуызының тирозинкиназасына қатысты жоғары ингибиторлық белсенділікке ие [13].

Дәрі-дәрмекті зерттеу барысында төмен молекулалы тирозинкиназа ингибиторы болып табылатын иматиниб кейбір рецепторлардың, атап айтқанда, c-kit бағаналы жасуша рецепторларының тирозин киназасын тежейтіні анықталды. C-kit функциялары өсудің басқа факторларының рецепторларының функциялары-

на ұқсас-пролиферацияны, саралауды, жасуша адгезиясын және апоптозды реттеу [14].

1990 жылдардың соңында асқазан-ішек жолдарының стромальды ісіктері жасушаларының бетінде c-kit мутантты онкобелгі пайда болды, бұл осы ісік жасушаларының бақыланбайтын көбеюіне әкеледі. Мутацияланған c-kit асқазан-ішек жолдарының стромальды ісіктерінің 85-90%-да кездеседі. Бұл деректер асқазан-ішек жолдарының стромальды ісіктерін емдеу үшін иматинибтің тиімділігін зерттеуге және кейіннен енгізуге негіз болды [15].

Митогендік сигнал беруді жүзеге асыратын ақуыздарды тежейтін таргетті препараттар.

mTOR – бұл жасушаішілік ақуыз-серин-треонинов киназасы. Төмен түсетін жол бойынша сигнал беру интеграторы. mTOR реттелуінің бұзылуы әртүрлі аурулардың, соның ішінде қатерлі ісіктің әртүрлі түрлерінің дамуына әкеледі. mTOR сигнал беру жолы бүйрек жасушаларының қатерлі ісігінің (PKR) патогенезінде маңызды рөл атқарады [16].

Онкологиялық аурулар үшін мақсатты препараттардың келесі топтары қолданылады:

1. Моноклоналды антиденелер – бұл иммундық жасушалардан шығаратын ақуызды құрылымдар. Олар ісік өсуін бақылайтын рецепторларды блоктайды. Препараттарды өндіру үшін гендік-инженерлік технологиялар қолданылады. Емдеу схемасын таңдау иммуногистохимиялық және молекулалық-генетикалық талдаулардың нәтижелерімен анықталады. Топтың негізгі өкілдері – Цетуксимаб, Панитумумаб, Трастузумаб [17].

2. Төмен молекулалы ингибиторлар. Дәрілік зат зертханалық жағдайда синтезделеді. Олар жасушаның бөліну механизмдерін немесе ақуыз синтезін бейтараптандырып, жасушаға енеді. Ең танымал дәрілер: Иматиниб, Дабрафениб, Сунитиниб [18].

1-кесте клиникалық тәжірибеде қолданылатын мақсатты препараттарды сипаттайды.

1-кесте. Клиникада қолданылатын мақсатты препараттар [19]

Дәрі-дәрмектер	Нысана	Ісікке қарсы әсері (спектр)
Өсу факторларына және олардың рецепторларына моноклоналды антиденелер		
Трастузумаб (Герцептин)	HER2 (EGFR2)	Сүт безі обыры (HER2 +), асқазан обыры (HER2 +)
Пертузумаб (Перьета)	HER2 (EGFR2)	СБО(HER2 +).
Цетуксимаб (Эрбитукс)	EGFR1	Колоректальды қатерлі ісіктері, бас және мойын ісіктері
Панитумумаб (Вектибикс)	EGFR	Колоректальды қатерлі ісіктері
Бевацизумаб (Авастин)	VEGF	КҚІ, кіші жасушалы емес өкпе обыры, бүйрек обыры, глиобластома
Афлиберцепт (Залтрап)	VEGF(VEGF-A, VEGF-B, PIGF)	КҚІ
Рецепторлық емес антигендерге моноклоналды антиденелер (фенотипке бағытталған)		
Ритуксимаб (Мабтера)	CD20	В-жасушалы Ходжкинді емес лимфомалар, Созылмалы лимфолейкоз.
Алемтузумаб (Кэмпас)	CD52 В және Т жасушалары	В –жасушалы СЛЛ. Т-жасушалы пролиферативті ЛЛ.
Офатумумаб (Арзерра)	CD20 ішінде В жасушалар	СЛЛ, CD20, В-жасушалы Ходжкинді емес лимфомалар
Ибритумумаб (Зевалин)	CD20	В-жасушалы Ходжкинді емес лимфомалар
Ипилимумаб (Ервой)	CTLA-4	Меланома
Деносумаб(Эксджива)	RANK-L	Үлкен жасушалы сүйек обыры
Шағын молекулалар киназ ингибиторлары (сигнал беру ингибиторлары)		
Эрлотиниб (Тарцева)	TK EGFR1	Өкпенің кішкентай емес жасушалық қатерлі ісігі (EGFR генінде мутациямен), ұйқы безінің қатерлі ісігі
Гефитиниб (Иресса)	TK EGFR1	Өкпенің кішкентай емес жасушалық қатерлі ісігі (EGFR генінде мутациямен)
Афатиниб (Гиотриф)	EGFR1	Өкпенің кішкентай емес жасушалық қатерлі ісігі (EGFR генінде мутациямен)
Лапатиниб (Тайверб)	HER2 (EGFR2) EGFR1	Сүт безі обыры (HER2 +)
Кризотиниб (Ксалкори)	RTKsALK,c-MET, RON	Өкпенің кішкентай емес жасушалық қатерлі ісігі ALK дислокациясымен
Иматиниб (Филахромин)	BCR-ABL, PDGFR, c-kit	СМЛ Ph+, GIST
Дазатиниб (Спрайсел)	BCR-ABL, PDGFR	СМЛ Ph+

Нилотиниб (Тасигна)	BCR-ABL	СМЛ Ph+
Сорафениб (Нексавар)	RAF/MEK/ERR, VEGFR2, PDGFR	Бүйрек обыры, гепатоцеллюлярлы обыр.
Сунитиниб (Сутент)	VEGFR, PDGFR, c-kit	GIST, Ұйқы безінің НЭО, бүйрек қатерлі ісігі
Пазопаниб (Вотриент)	VEGFR, PDGFR	Бүйрек қатерлі ісігі, жұмсақ тіндердің саркомасы
Акситиниб (Инлита)	VEGFR1, VEGF2, VEGFR	Бүйрек-жасушалы қатерлі ісігі
Вандетаниб (Капрелса)	EGFR, VEGF, RET	Қалқанша безінің медулярлы обыры.
Регорафениб (Стиварга)	VEGFR 1,2,3; PDGFR α,β; TIE 2, c-kit, RET, RAF, BRAT; FGFR 1,2; DDR2TrLA, Eph2A, SAPK2; PTR2; ABL.	Колоректальды қатерлі ісіктері, GIST
Темсиролимус (Торисел)	mTOR	Бүйрек обыры
Кабозантиниб (Кометрик)	TKs, RET, MET, VEGF 1,2,3; KIT, FLT3, AXL, TIE-2.	Қалқанша безінің медулярлы обыры
Дабрафениб (Тафинлар)	BRAF	Меланома BRAF V 600E мутациямен
Вемурафениб (Зелбораф)	BRAF V 600E	Меланома BRAF V 600E мутациямен
Эверолимус (Афинитор)	mTOR	Үлкен жасушалы астроцитомы, бүйрек қатерлі ісігі, SBO, (ұйқы безінің НЭО) PNET
Висмодегид (Эриведж)	Белок сигнального пути Hedgehog	Базальды-жасушалы обыр
Протеас ингибиторлары		
Бортезомиб (Бартизар Бо-рамилан, Велкейд)	Протеасома 26S	Көпті миелома, лимфомалар
Карфилзомиб (Кипролис)	Протеасома 26S	Көпті миелома, лимфомалар

Сүт безі обырына арналған таргетті терапия (СБО).

Анти-HER/2 препараттары – HER/2 эпидермальды өсу факторы рецепторлары отбасының рецепторларындағы сапалық (мутациялар) немесе сандық (артық экспрессия, күшейту) өзгерістері сүт безі қатерлі ісігінің ең қолайсыз молекулалық биологиялық сипаттамаларының бірі болып табылады. Инвазивті сүт безі қатерлі ісігінің 20-30% жағдайында байқалған, бұл науқастардың рецидивсіз және жалпы өмірінің айтарлықтай нашарлауын, сондай-ақ стандартты терапияның ең нашар тиімділігін анықтайды [20].

Трастузумабты (her/2 экстрацеллюлярлық доменіне моноклоналды антиденелерді) пайдалану соңғы 30-40 жылда алғаш рет метастатикалық сүт безі обыры бар науқастардың жалпы өмір сүруін едәуір арттыруға мүмкіндік берді. Ерте формалы және her/2-позитивті Сүт безі обыры бар науқастарда адьювантты режимде пайдаланған кезде Трастузумаб аурудың қайталануын дамытудың салыстырмалы қаупін екі есе азайтуға мүмкіндік берді. Өкінішке орай, Трастузумаб қабылдайтын бірқатар пациенттерде жүргізілген анти-HER/2 терапиясына ісіктің бастапқы немесе жүре пайда болған резистенттілігі байқалады. Бастапқы резистенттілік деп әсердің бастапқы болмауын түсіну әдетке айналған, ал жүре пайда болған резистенттілік не терапия процесінде, не ол аяқталғаннан кейін дамиды. Трастузумабқа қарсылықты дамытудың негізгі тетіктері деп мыналар жатады: HER-2 рецепторының жасушадан тыс доменінің бастапқы немесе емдеу процесінде болған құрылымдық өзгерісі саналады. Трастузумабқа төзімділікті дамытудың негізгі тетіктері мыналар деп саналады: HER-2 рецепторының жасушадан тыс доменінің бастапқы немесе емдеу процесінде болған құрылымдық өзгерісін сигнал берудің балама жолдарының қосылуы [21].

EGFR рецепторларының екі түрін (her/1 және her/2) тирозин киназасын тежейтін Лапатиниб – кіші молекуланың құрылуы келесі теориялық алғышарттармен анықталды: бірден бірнеше нысанаға бағытталған пре-

параттарды қолдану жақсырақ, өйткені резистенттіліктің пайда болуын болдырмауға немесе кешіктіруге мүмкіндік береді. HER-2 қоршау стратегиясының сәтті болғаны соншалық, қазіргі кезде бұл бағыт сүт безі қатерлі ісігінде ең белсенді зерттелген. HER/2 рецепторының қос блокадасының идеясы (жасушадан тыс домен және тирозинкиназа домені) Трастузумаб пен Лапатиниб комбинациясының өте әсерлі нәтижелерінде көрініс тапты. EGF отбасының басқа (HER/2-ден басқа) рецепторлары сүт безі қатерлі ісігінің ісік прогрессиясының механизмдеріне қатысатындығын ескере отырып, қазіргі кезде қайтымсыз пан-HER-тирозинкиназа ингибиторы нератинибтің тиімділігі зерттелуде. Бірқатар басқа мультитаргеттік тирозинкиназды тежегіштерден айырмашылығы, Нератиниб бұрын Трастузумаб алмаған науқастарда да, Трастузумабпен емдеу аясында үдеген кезде де монотерапияда өзінің тиімділігін көрсетті [22].

Ісік жасушаларының химиотерапияға резистенттілігін тудыратын себептердің бірі-олардың химиотерапиядан туындаған ДНҚ зақымдануын қалпына келтіру (қалпына келтіру) мүмкіндігі. Зақымдануды қалпына келтіру қабілетін басу ісікке қарсы препараттардың жаңа класы PARP ингибиторі механизмінде негізделген. PARP (ДНҚ-ның бір тізбекті үзілістерін қалпына келтіруге жауап беретін фермент) белсенділігін тежеп, клиникаға дейінгі зерттеулерде олар химиялық препараттардың цитотоксикалығын едәуір күшейтті. Сүт безі қатерлі ісігінің анти-ангиогендік терапиясы. Сүт безі обырын емдеудің бір тәсілі ісік жасушаларына емес, ісіктегі тамырлардың неоплазма процесіне ангиогенезге әсер етеді. Осы уақытқа дейін сүт безі обырын емдеу үшін осындай әсер ету механизмі бар бір ғана препарат – Бевацизумаб тіркелген [23].

Өкпе қатерлі ісігін емдеудегі таргетті терапия.

Еліміздегі еркек аурулары құрылымында өкпе қатерлі ісігі тұрақты түрде бірінші орында. Сонымен қатар, диагноз қою кезінде 60-70% жағдайда ауру жиі кез-

деседі (IIIb–IVcat). Химиотерапия демеуші терапиямен салыстырғанда науқастардың өмір сүру деңгейін тек 2-3 айға арттырады. Кіші жасушалы емес өкпе қатерлі ісігі кезінде жауап беру жиілігі әрбір кейінгі химиотерапия режимімен азаяды. Өкпе қатерлі ісігі-қатерлі ісік ауруынан болатын өлімнің негізгі себебі. Ол әртүрлі гистологиялық кіші түрлерге бөлінеді, оның ішінде аденокарцинома, сквамозды жасушалық карцинома, ірі жасушалық карцинома (әдетте өкпенің ұсақ емес жасушалық карциномасы деп аталады) және өкпенің ұсақ жасушалық карциномасы. Өкпе қатерлі ісігінің жан-жақты молекулалық сипаттамасы осы кіші түрлердің әрқайсысына әсер ететін жасушалық шығу тегі мен молекулалық жолдар туралы түсінігімізді кеңейтті. Осы генетикалық өзгерістердің көпшілігі дәрі-дәрмектер үнемі дамып отыратын ықтимал емдік мақсаттар болып табылады [24].

Гефитиниб (Ирреса) өкпенің жергілікті немесе метастатикалық емес жасушалы емес қатерлі ісігін емдеу үшін кеңінен қолданылады. Оның фармакокинетикалық бейіндерінің, әсіресе метаболизмнің бірқатар зерттеулері туралы хабарланды. Жалпы, Гефитиниб плазманың максималды деңгейіне тез жетіп, кең таралды. Ол кең биотрансформацияға ұшырады және негізінен нәжіспен, 7%-дан аз-несеппен шығарылады. CYP450 ферменттері Гефитиниб метаболизмі процесінде шешуші рөл атқарады. Метаболизмге қатысатын негізгі фер-

мент CYP3A4 болды, ал басқа CYP450 ферменттері екінші ретті рөл атқарды. Гефитинибтің жоғары клиренсі дәрі концентрациясының төмендеуіне байланысты дәрілік төзімділікке әкелуі мүмкін. Жақсартылған ағу және векторлардың сіңірілуінің төмендеуі тұрақтылықтың маңызды механизмдері болды. Гефитиниб фармакокинетикасына қатысатын тасымалдаушылар АТФ-байланыстыратын кассетадан және ерітілген тасымалдаушылардың суперфамилиясынан тұрады. Гефитинибтің фармакокинетикалық қасиеттерін түсіну дәріге төзімділікпен күресу және олардың жеке вариабелділігіне қатысты дербестендірілген ем жүргізу үшін құнды және жаңа ақпарат бере алады [25].

Гефитиниб – бұл эпидермальды өсу факторы (EGFR) рецепторларының ингибиторы, ол химиотерапияға төзімді (Сурет-3) өкпенің кішкентай емес жасушалық қатерлі ісігі бар науқастарда жақсы төзімді және белсенді. Екінші жағынан, Гефитиниб емделмеген пациенттердің 2%-дан азында өкпенің интерстициальды ауруы болып табылады. Осы жағдайларды ескере отырып, осы препаратты бағалау және оның клиникалық қолданылуын анықтау маңызды. Қазіргі уақытта бізде Гефитинибті бағалау үшін жеткілікті деректер жоқ. Мұндай бағалау үшін екінші, үшінші жолдың III фазасын немесе Гефитинибті пайдалана отырып демеуші емді зерттеу талап етіледі. Сондай-ақ, Гефитинибпен жеке терапияны дамыту қажет болуы мүмкін [26, 27].



3-Сурет. Гефитиниб әсерету механизмі [27]

Эрлотиниб (Тарцева) ұқсас әсерлерге ие. Тарцева ретінде сататын Эрлотиниб (OSI-774) – бұл АҚШ-тың FDA өкпенің жасушалық емес қатерлі ісігін және ұйқы безінің қатерлі ісігін емдеуге арналған антитуморлық дәрі. Эрлотиниб эпидермальды өсу факторының рецепторын (EGFR) тежейді, ол ісік жасушаларының бөлінуін тежейді, жасуша циклінің тоқтап қалуын тудырады және EGFR-ден асатын адамның ісік жасушаларында бағдарламаланған жасуша өлімін бастайды [28].

Мақсатты терапияны асқазан-ішек ісіктерінде қолдану жолдары.

Көптеген солидті ісіктерді емдеудегі прогреске қарамастан, асқазан-ішек ісіктерін дәрі-дәрмекпен емдеудің жетістіктері әрдайым маңызды емес. Көптеген ісіктерге арналған химиотерапия өзінің үстіртіне жетті, осыған байланысты болашақтағы емдеуді жақсарту үшін мақсатты терапияны қолдану арқылы қол жеткізуге болады.

Колоректальды қатерлі ісік ауруын емдеудегі соңғы жетістіктерге қарамастан, метастатикалық ауру қиын болып қала береді және пациенттер сирек емделеді. Алайда, қатерлі ісік жасушаларының эволюциясы мен көбеюіне қатысатын жолдарды жақсы түсіну мақсатты емдеудің дамуына әкелді, яғни іс-әрекеті осы жолдарға ерекшеліктерге бағытталған агенттерді тануға жол ашты. Бұл тәсіл жасушаларға көбірек тән, оның ішінде эпидермальды өсу факторы рецепторы (EGFR) сияқты жолдар өте белсенді боуына және салыстырмалы түрде анықталмайтын механизмге қайшы келетініне, оның көмегімен цитотоксикалық химиотерапия тез бөлінетін жасушаларға, олардың рөліне қарамастан әсер етеді. Бастапқы ісіктің орналасуы (біржақтылық) немесе тұрақтылық беретін мутацияның болуы сияқты белгілі бір пациент үшін ерекше факторлар осы агенттерді қолдануды шектеуі мүмкін, бірақ мақсатты терапия қазір метастатикалық колоректальды қатерлі ісік ауруын емдеу парадигмасының бөлігі болып табылады және өмір сүру нәтижелері айтарлықтай жақсарды. Дәрі-дәрмектердің әсер ету механизмі бірдей. EGFR экстрацеллюлярлық доменімен байланыстыра отырып, олар оның табиғи лигандпен байланысуына жол бермейді және осылайша рецепторлардың димеризациялануына және кейіннен интрацеллюлярлық рецептор доменінің тирозин киназаларының аутофосфорлануына жол бермейді. Нәтижесінде сигнал каскадына кіретін белоктардың активтенуі болмайды, жасуша пролиферативті сигнал алмайды, бөлінбейді және ақыр соңында апоптоз пайда болады [29].

Клиникалық зерттеулер Цетуксимаб пен Панитумумаб тоқ ішек ісіктерінің 70-75%-ында кездесетін EGFR гиперэкспрессиясының болуына қарамастан, колоректальды қатерлі ісікпен ауыратын науқастардың тек 10-30%-ында тиімді екенін көрсетті. Арнайы клиникалық зерттеуде Цетуксимаб терапиясына жауап білдіретін жасушалардың санына да, осы рецепторлардың мембранадағы таралу тығыздығына да байланысты емес екендігі анықталды. Бұл құбылыстың себептерін зерттеу оның 12-ші хромосомада орналасқан Ras прото-онкогенінің белсенді мутациясымен және жасушада мутацияланған KRAS ақуызының пайда болуымен байланысты екенін анықтауға мүмкіндік берді. Белсендірілген KRAS әр түрлі сигнал беру жолдарын қосу арқылы митогендік сигналдарды таратады. EGFR өзара әрекеттескен кезде кәдімгі лигандтың орнына, антиденемен kras белсендірілмейді, сондықтан жасушаға қажетті сигнал берілмейді, бұл пролиферация мен апоптоздың жолын кесуге әкелу арқылы жүзеге асады (Сурет 2) [30].

Колоректальды қатерлі ісікті емдеуде тағы бір мақсатты препарат қолданылады – Бевацизумаб (Авастин), ол неоангиогенез ингибиторларына жатады, демек ісіктердің өсуі үшін өте маңызды жаңа қан тамырларының пайда болу процесін тежейді [31].

Бүйрек қатерлі ісігінің мақсатты терапиясы.

Бүйрек жасушаларының қатерлі ісігінің таралған түрлерін емдеу мәселесі клиникалық онкологияда өте маңызды орын алады. Бұған Қазақстандағы онкологиялық аурулардың өсу қарқыны бойынша бүйрек қатерлі ісігі тұрақты түрде 3-ші орында, ал барлық жағдайлардың 50%-ында ауру метастатикалық сипатқа ие болады. Метастазбен ауыратын науқастардың өмір сүру деңге-

йі де көңіл көншітпейді: жалпы өмір сүрудің медианасы және 5 жылдық өмір сүру деңгейі сәйкесінше 12 айдан және 5%-дан аспайды. Метастазбен ауыратын науқастардың өмір сүру деңгейі де көңіл көншітпейді: жалпы өмір сүрудің медианасы және 5 жылдық өмір сүру деңгейі сәйкесінше 12 айдан және 5%-дан аспайды. Соңғы уақытқа дейін монорежимдерде де, комбинацияларда да альфа және интерлейкин-2 интерферондарын қолдана отырып, спецификалық емес иммунотерапия объективті әсерлердің салыстырмалы түрде төмен орташа жиілігі бар болғаны 15% диссеминацияланған дәрілік емдеу стандарты болды. Молекулалық биология саласындағы жаңа білімнің пайда болуы бүйрек жасушаларының қатерлі ісігінің дамуы мен патогенезіне бірқатар сигнал беру жолдарының қатысуын анықтады [32].

Соңғы 12 жыл ішінде бүйрек қатерлі ісігін емдеу спецификалық емес иммундық тәсілден (цитокиндер дәуірінде) тамырлы эндотелийдің өсу факторына (VEGF) қарсы мақсатты терапияға, ал қазіргі таңда иммунотерапияның жаңа құралдарына өтті. VHL мутацияларын ашқаннан кейін және ангиогенезге, жасушаның өсуіне және өмір сүруіне қатысатын VEGF, PDGF және басқа гендердің активтенуінен кейін, mtkr/VEGF рецепторларына (VEGFR), PDGF (PDGFR) рецепторларына және басқа киназаларға (сунитиниб және пазопаниб) қарсы көп мақсатты төмен молекулалық TKI препараттары бар пациенттердің клиникалық нәтижелерін жақсартатын бірнеше мақсатты емдеу сәтті жасалды; VEGF (VEGFR) ингибиторларын моноклоналды антидене (VEGF) Бевацизумаб; төмен қауіпті топқа арналған mTOR ингибиторы темсиролимус дәлелдеу деңгейімен, негізінен жеңіл жасушалы гистологиямен емделмеген пациенттер үшін ұсынылған нұсқалар, барлық емдеу әдістері уақыт күтімінің стандартымен салыстырылды, Пазопаниб қоспағанда, плацебодан артықшылық көрсеткеннен кейін, зерттеудің 2-ші кезеңінде Сунитинибпен салыстырғанда болды. Пазопанибтің тиімділігі сунитинибпен бірдей екендігі және өмір сапасы туралы мәліметтер пазопанибке артықшылық беретіндігі көрсетілген, зерттеу Пазопаниб пациенттерінің Сунитинибке қарағанда едәуір артықшылығын көрсетті, ал өмір сапасы мен қауіпсіздігі маңызды әсер етуші факторлар ретінде анықталды [33].

Әр түрлі әсер ету механизмдеріне қарамастан, осы емдеу әдістерінің уыттылық кейбір жалпы белгілерге ие болды: шаршау, астения, анорексия, жүрек айну, және диарея жиі кездеседі. Медуллярлық уыттылық, оның ішінде анемия, лейкопения және тромбоцитопения – Сунитиниб/пазопаниб үшін кең таралған; Бевацизумаб қабылдаған кезде қан кету жиі кездесетін болса, Темсиролимусты қабылдаған кезде бөртпе мен ентігу жиі болатын. Гипертония барлық VEGF ингибиторларын қабылдау кезінде жиі байқалды.

Тағы бір тирозин киназа ингибиторы – Сорафениб бүйрек жасушаларының қатерлі ісігін емдеудің екінші бағыты ретінде қолданылуы керек. Сорафениб – негізінен дамыған гепатоцеллюлярлы карцинома мен бүйрек қатерлі ісігін емдеу үшін қолданылатын көп мақсатты тирозинкиназа ингибиторы. Алайда, қол мен аяқтың тері реакциясы (HFSR) жиі кездесетін жағымсыз реакциялардың бірі ретінде, Сорафенибті ұзақ мерзімді клиникалық қолданылуына жол бермей-

ді. Қазіргі уақытта оның пайда болу механизмі нақты зерттелмеген және бұл тиімді араласу құралдарының болмауына әкеледі. Бұл мақалада сорафениб тудырған HFSR емдеудің белгілі механизмдері мен әдістері қарастырылған. HFSR механизмін түсінбеу кезінде Сорафенибтен туындаған клиникалық емдеудің ең көп таралған әдісі дозаны азайту немесе емдеуді тоқтату болып табылады, бұл тиімділікке және тіпті өмір сүруге әсер етеді [34].

Талқылау: Мақсатты терапия-бұл ісік жасушаларының өсуіне және дамуына қатысатын белгілі бір молекулаларға әсер ету арқылы ісік жасушаларының өсуі мен таралуын тежейтін дәрілік-заттармен емдеу. Емдеудің бұл түрі қатерлі ісік терапиясының көптеген басқа түрлеріне, соның ішінде химиотерапия мен сәулелік терапияға қарағанда әлдеқайда тиімді болуы мүмкін, өйткені мақсатты терапия қатерлі ісік жасушасындағы белгілі бір молекулаларға бағытталған. Тағы бір маңызды ерекшелігі-мақсатты терапия дененің сау жасушаларына аз әсер етеді.

Ісік жасушалары, дененің кез-келген басқа жасушалары сияқты, өмір сүру және көбею үшін оттегі қажет, ал мақсатты препараттар оның ісік тіндеріне жетуіне жол бермейді. Әсер ету механизмі-бұл препараттар қатерлі ісік тіндеріндегі микро-тамырлардың өсуін тежейді, бастапқы ісік пен оның метастаздарының дамуына жол бермейді. Сутент пен Нексавардың нысанасы тирозинкиназа ферменттері болып табылады. Олар сигнал берудің жасушаішілік каскадтарына қатысады. Екі препараттың да әсер ету механизмі ұқсас, бірақ бірдей емес, өйткені ингибиленген киназалардың спектрлері толық сәйкес келмейді. Сонымен, VEGF, PDGF, c-KIT рецепторларының тирозин киназа домендерін және басқа да тирозин киназаларын тежейтін сунитиниб, ісік тінде тамырлардың пайда болуына жол бермейтін антиангиогендік әсерге ие. Сорафенибтің мақсаттарына кейбір тирозинкиназалардан басқа Серин-треонинді Raf-киназа да жатады; осылайша, Сорафениб ангиогенездің ингибиторы ғана емес, сонымен қатар ісік жасушаларының көбеюін тежейді. Соңғы 15 жыл ішінде клиникалық тәжірибеге жиырмаға жуық нақты молекулалық ингибиторлар енгізілді. Қазіргі уақытта жүзден астам мақсатты препараттар клиникалық зерттеулердің әртүрлі кезеңдерінен өтеді.

Қорытынды: Мақсатты терапия – дәрілік терапияның құрамдас бөліктерінің бірі. Медициналық әдебиеттерде “Биологиялық терапия” деген балама мағынасы бар. Бұл дегеніміз қолданылатын препараттар биофармацевтикалық дегенді білдіреді. Бұл факт химиотерапия мен мақсатты терапия арасындағы айтарлықтай айырмашылықты көрсетеді. Цитостатиктер барлық тез бөлінетін жасушалардың көбеюін тежейді. Ал мақсатты препараттар молекулалық деңгейде әрекет етеді, олардың мақсаты ісік жасушаларын таңдап, неоплазманың тамырлы желісінің өсуіне жол бермейді. Қатерлі ісіктің белгілі бір түрлерінде бұл дәрі-дәрмектер бір мақсатты препаратқа біріктіріледі: антиденелерге негізделген дәрі-дәрмектерде биологиялық және цитостатикалық компонент болады. Мақсатты терапияға иммундық механизмдер қатысады, олар иммуномодуляторларға ағзаның иммундық ресурстарын ынталандыратын препараттарға жатқызады.

Бұл әдіс цитостатиктермен, радиацияны қолданумен (сәулелік терапиямен), хирургиялық араласумен орындағанға дейін немесе одан кейін оң нәтиже береді. Мақсатты терапияны қолданғанда жанама әсерлердің ең аз мөлшері білінеді. Оның тағайындалуы ауыр соматикалық патологиясы бар онкологиялық науқастарға және басқа терапевтік шараларға қарсы болған жағдайларда мүмкін. Әдістің мәні-атипті жасушаларды молекулалық деңгейде тану. Мақсатты терапияда қолданылатын дәрілердің белсенді ингредиенттері белгілі бір арнайы ақуыздармен байланысады. Бұл жасушалардың молекулалық мақсаттары қазірдің өзінде мақсатты терапияның жаңа түрін жасау үшін қолданылады. Мақсатты терапияны тиімді қолдануға кедергі болатын мәселерінің бірі ісік жасушаларының бір бөлігіне басқа пролиферативті сигналдарды қолдануға мүмкіндік беретін сигнал беру жолдарының кең байланысы және рецепторларда пайда болатын мутациялар, бұл ісік жасушасының сигнал беру ингибиторына сезімталдығын жоғалтуға әкелуі мүмкін. Осыған байланысты молекулалық биологияны, оның көп қырлы, көп сырлы әсер ету механизмдері және жиі кездесетін онкологиялық аурудың патогенезін анықтайтын сигнал беру жолдарын теңеңірек зерттеу қажет.

Әдебиеттер тізімі:

1. Colli L.M., Machiela M.J., Zhang H., Myers T.A., Jessop L., Delattre O., Yu K., Chanock S.J. Landscape of Combination Immunotherapy and Targeted Therapy to Improve Cancer Management // *Cancer Res.* – 2017. – Vol. 77(13). – P. 3666-3671. <https://doi.org/10.1158/0008-5472>;
2. Кораблев Р.В., Васильев А.Г. Неоангиогенез и опухолевый рост // *Российские биомедицинские исследования.* – 2017. – Т. 2, №4. – С. 3-10 [Korablev R.V., Vasilyev A.G. Neovangiogenesis i opukholevyy rost // *Rossiyskiye biomeditsinskiye issledovaniya.* – 2017. – Т. 2, №4. – S. 3-10 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/neoangiogenesis-i-opukholevyy-rost>;
3. Dea S. PARP and PARG inhibitors in cancer treatment // *Genes Dev.* – 2020. – Vol. 34(5-6). – P. 360-394. <http://www.genesdev.org/cgi/doi/10.1101/gad.334516.119>;
4. Packer R.J., Kilburn L. Molecular-Targeted Therapy for Childhood Brain Tumors: A Moving Target // *J. Child. Neurol.* – 2020. – Vol. 35(12). – P. 791-798. <https://doi.org/10.1177/0883073820931635>;
5. Levy B.P., Rao P., Becker D.J., Becker K. Attacking a moving target: understanding resistance and managing progression in EGFR-positive lung cancer patients treated with tyrosine kinase inhibitors // *Oncology (Willislyon Park).* – 2016. – Vol. 30(7). – P. 601-612. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27432364/>;
6. Armour A. A., Watkins C. L. The challenge of targeting EGFR: experience with gefitinib in non-small cell lung cancer // *Eur. Respir. Rev.* – 2010. – Vol. 19. – P. 186-196. <https://err.ersjournals.com/content/19/117/186>;
7. Roskoski R Jr. The role of small molecule platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) inhibitors in the treatment of neoplastic disorders // *Pharmacol. Res.* – 2018. – Vol. 129. – P. 65-83. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.01.021>;
8. Guan LY, Lu Y. New developments in molecular targeted therapy of ovarian cancer // *Discov. Med.* – 2018. – Vol. 26(144). – P. 219-229. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30695681/>;
9. Hoy S.M. Pemigatinib: First Approval // *Drugs.* – 2020. – Vol. 80(9). – P. 923-929. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01330-y>;
10. Reck M, Clint L. Advances in anti-VEGF and anti-EGFR therapy for advanced non-small cell lung cancer // *Lung Cancer.* – 2009. – Vol. 63(1). – P. 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2008.05.015>;
11. Garcia J, Hurwitz H.I., Sandler A.B., Miles D., Coleman R.L., Deurloo R., Chinot O.L. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook // *Cancer Treat. Rev.* – 2020. – Vol. 86. – № 102017. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102017>;
12. Льянова А.А., Владимирова Л.Ю., Франциянц Е.М., Кутилин Д.С., Енгибарян М.А. Молекулярные основы современной таргетной

терапии плоскоклеточного рака языка и слизистой дна полости рта моноклональными антителами // Злокачественные опухоли. – 2017. – №4. – С. 77-87 [Lyanova A.A., Vladimirova L.Yu., Frantsiyants E.M., Kutilin D.S., Engibaryan M.A. Molekulyarnyye osnovy sovremennoy targetnoy terapii ploskokletochnogo рака языка i slizistoy dna polosti rta monoklonal'nymi antitelami // Zlokačestvennye opuholi. – 2017. – №4. – С. 77-87]. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-7-4-77-87>;

13. Okabe S., Tanaka Y., Moriyama M., Gotoh A. Effect of dual inhibition of histone deacetylase and phosphatidylinositol-3 kinase in Philadelphia chromosome-positive leukemia cells // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 85(2). – P. 401-412. <https://doi.org/10.1007/s00280-019-04022-x>;

14. Du Z., Lovly C.M. Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer // *Mol. Cancer.* – 2018. – Vol. 17(1). – P. 58. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0782-4>;

15. Богомолов Н.И., Пахольчук П.П., Томских Н.Н., Гончаров А.Г., Гончарова М.А., Голякова А.С. Стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (гисо): опыт диагностики и лечения // *Acta Biomedica Scientifica.* – 2016. – Vol. 2(6). – С. 52-58 [Bogomolov N.I. Pakholchuk P.P. Tomskikh N.N. Goncharov A.G. Goncharova M.A. Golyakova A.S. Stromal'nyye opukholi zheludochno-kishechnogo trakta (giso): opyt diagnostiki i lecheniya // *Acta Biomedica Scientifica.* – 2016. – Vol. 2(6). – С. 52-58 (in Russ.)]. https://doi.org/10.12737/article_5a0a856cd0a467.14225823;

16. Napolitano G., Esposito A., Choi H., Matarese M., Benedetti V., Di Malta C., Monfregola J., Medina D.L., Lippincott-Schwartz J., Ballabio A. mTOR-dependent phosphorylation controls TFEB nuclear export // *Nat. Commun.* – 2018. – Vol. 9(1). – P. 3312. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05862-6>;

17. Sledge G.W. Jr., Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivot X., Burdaeva O., Okeru M., Masuda N., Kaufman P.A., Koh H., Grischke E.M., Frenzel M., Lin Y., Barriga S., Smith I.C., Bourayou N., Llombart-Cussac A. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2-Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy // *J. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 35. – P. 2875-2884. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.73.7585>;

18. Fujii T., Kogawa T., Dong W., Sahin A.A., Moulder S., Litton J.K., Tripathy D., Iwamoto T., Hunt K.K., Pusztai L., Lim B., Shen Y., Ueno N.T. Revisiting the definition of estrogen receptor positivity in HER2-negative primary breast cancer // *Ann. Oncol.* – 2017. – Vol. 28(10). – P. 2420-2428. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx397>;

19. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / под ред. Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. – Изд. 4-е. – М.: Практическая медицина, 2018. – С. 52-53 [Rukovodstvo po khimioterapii opukholevux zaboлевaniy/pod red. N.I. Perevodchikova, V.A. Gorbunovoj. – Izd. 4-e. – М.: Prakticheskaya medicina, 2018. – S. 52-53 (in Russ.)]. <https://www.mmbook.ru/catalog/onkologija/107071-detail>;

20. Zhao C., Han S.Y., Li P.P. Pharmacokinetics of Gefitinib: Roles of Drug Metabolizing Enzymes and Transporters // *Curr. Drug Deliv.* – 2017. – Vol. 14(2). – P. 282-288. <https://doi.org/10.2174/1567201813666160709021605>;

21. Abdelgalil A.A., Al-Kahtani H.M., Al-Jenoobi F.I. Chapter Four - Erlotinib // *Profiles Drug Subst. Excip. Relat. Methodol.* – 2020. – Vol. 45. – P. 93-117. <https://doi.org/10.1016/bs.podrm.2019.10.004>;

22. Rolfo C., Bronte G., Sortino G., Papadimitriou K., Passiglia F., Fiorentino E., Marogy G., Russo A., Peeters M. The role of targeted therapy for gastrointestinal tumors // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2014. – Vol. 8(8). – P. 875-885. <https://doi.org/10.1586/1747124.2014.922870>;

23. Lyons T.G., Ku G.Y. Systemic therapy for esophagogastric cancer: targeted therapies // *Chin. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 6(5). – P. 48. <https://doi.org/10.21037/cco.2017.07.02>;

24. Mazzarella L., Guida A., Curigliano G. Cetuximab for treating non-small cell lung cancer // *Expert Opin. Biol. Ther.* – 2018. – Vol. 18(4). – P. 483-493. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1452906>;

25. Ruiz-Cordero R., Devine W.P. Targeted Therapy and Checkpoint Immunotherapy in Lung Cancer // *Surg. Pathol. Clin.* – 2020. – Vol. 13(1). – P. 17-33. <https://doi.org/10.1016/j.path.2019.11.002>;

26. Rosen L.S., Jacobs I.A., Burkes R.L. Bevacizumab in Colorectal Cancer: Current Role in Treatment and the Potential of Biosimilars // *Target Oncol.* – 2017. – Vol. 12(5). – P. 599-610. <https://doi.org/10.1007/s11523-017-0518-1>;

27. Herbst R.S., Bunn P.A. Jr. Targeting the Epidermal Growth Factor Receptor in Non-Small Cell Lung Cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2003. – Vol. 9(16). – P. 5813-5824. <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/9/16/5813/202216/Targeting-the-Epidermal-Growth-Factor-Receptor-in>;

28. Shimizu J., Horio Y., Mitsudomi T. [Molecular targeted therapy-non-small-cell lung cancer and gefitinib] // *Gan To Kagaku Ryoho.* – 2005. – Vol. 30(8). – P. 1879-1885. Japanese. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16282720/>;

29. Linehan W.M., Schmidt L.S., Crooks D.R., Wei D., Srinivasan R., Lang M., Ricketts C.J. The Metabolic Basis of Kidney Cancer // *Cancer Discov.* – 2019. – Vol. 9(8). – P. 1006-1021. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-18-1354>;

30. Barata P.C., Rini B.I. Treatment of renal cell carcinoma: Current status and future directions // *CA Cancer J. Clin.* – 2017. – Vol. 67(6). – P. 507-524. <https://doi.org/10.3322/caac.21411>;

31. Sierra P.S., Cordeiro M.D., Albuquerque E.V., Bastos D.A., Bonadio R.C., Sarkis A.S., Cavalcante A., Pontes J. Jr., Coelho R.F., Nahas W.C. Oncologic Outcomes in Young Adults with Kidney Cancer Treated During the Targeted Therapy Era // *Clin. Genitourin. Cancer.* – 2020. – Vol. 18(2). – P. e134-e144. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2019.09.012>;

32. Thoma C. Kidney cancer: Combining targeted and immunotherapy // *Nat. Rev. Urol.* – 2018. – Vol. 15(5). – P. 263. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2018.43>;

33. Barata P.C., Rini B.I. Treatment of renal cell carcinoma: Current status and future directions // *CA Cancer J. Clin.* – 2017. – Vol. 67(6). – P. 507-524. <https://doi.org/10.3322/caac.21411>;

34. Ai L., Xu Z., Yang B., He Q., Luo P. Sorafenib-associated hand-foot skin reaction: practical advice on diagnosis, mechanism, prevention, and management // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 12(12). – P. 1121-1127. <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1689122>.

АННОТАЦИЯ

ПРЕИМУЩЕСТВА И ПЕРСПЕКТИВЫ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ:

Обзор литературы

А.И. Мурина¹, А.Р. Уаисова¹, А.М. Ергалиева¹

¹Многопрофильная больница №3, Караганда, Республика Казахстан

Актуальность: Рак в настоящее время является второй ведущей причиной смерти в мире и, как ожидается, станет причиной примерно 19,3 млн. новых случаев заболевания и 10 млн. смертельных исходов за 2021 год. Благодаря беспрецедентному пониманию молекулярных путей, которые управляют развитием и прогрессированием рака человека, новые целевые методы лечения стали многообещающим новым достижением в области противораковой медицины. Эти таргетные (или биологические) методы лечения позволяют блокировать рост раковых клеток, специально нацеливаясь на молекулы, необходимые для роста клеток и генеза опухоли. Ожидается, что, благодаря своей специфичности, эти новые методы лечения обеспечат лучшую эффективность и меньшие побочные эффекты по сравнению с другими вариантами лечения, включая гормональную и цитотоксическую терапию.

Цель исследования – представить подробный обзор преимуществ и перспектив применения таргетной терапии в онкологической практике.

Методы: Поиск проводился в базах данных Scopus, Medline, Cochrane, PubMed, ScienceDirect за 2016-2021 гг. Поиск источников осуществлялся по следующим ключевым словам: клинические испытания, иммунотерапия, моноклональные антитела, низкомолекулярные ингибиторы, таргетная терапия.

Результаты: В этом обзоре авторы исследовали клиническое развитие, успехи и проблемы, стоящие перед таргетной противоопухолевой терапией, включая как низкомолекулярные ингибиторы, так и таргетную терапию антителами. Представлены данные по таргетной терапии рецептора эпидермального фактора роста, сосудистого эндотелиального фактора роста, рецептора эпидермального фактора роста человека 2, киназы анапластической лимфомы, BRAF и ингибиторов T-клеточного опосредованного иммунного ответа, цитотоксического T-лимфоцитарного ассоциированного белка 4 и белка запрограммированной клеточной смерти-1/лиганда PD-1.

Заключение: За последнее десятилетие произошли серьезные изменения в лечении рака, в том числе более широко стала применяться таргетная терапия. Однако в монотерапии таргетные препараты показывают низкую активность. Кроме того, отбор пациентов для таргетной терапии остается сложной задачей, так как не хватает надежных биомаркеров для прогнозирования действия большинства таргетных агентов. В связи с этим необходимо более глубоко изучать молекулярную биологию, а именно сигнальные пути, определяющие патогенез онкологических заболеваний.

Ключевые слова: Клинические испытания; иммунотерапия; моноклональные антитела; низкомолекулярные ингибиторы; таргетная терапия.

ABSTRACT

ADVANTAGES AND PROSPECTS OF TARGETED THERAPY IN ONCOLOGICAL PRACTICE: A literature review

A.I. Murina¹, A.R. Uaisova¹, A.M. Ergalieva¹

¹Multidisciplinary Hospital No. 3, Karaganda, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Cancer is the second leading cause of death globally and is expected to be responsible for approximately 19.3 million new cases and 10 million deaths in 2021. With an unprecedented understanding of the molecular pathways that drive the development and progression of human cancers, novel targeted therapies have become an exciting new development for anti-cancer medicine. These targeted therapies, also known as biologic therapies, have become a primary treatment modality by blocking the growth of cancer cells by specifically targeting molecules required for cell growth and tumorigenesis. Due to their specificity, these new therapies are expected to have better efficacy and limited adverse side effects compared to other treatment options, including hormonal and cytotoxic therapies.

The study aimed to provide a detailed overview of the advantages and prospects of using targeted therapy in oncological practice.

Methods: The search was carried out in the following databases: Scopus, Medline, Cochrane, PubMed, ScienceDirect for 2016-2021. Sources were searched for the following keywords: clinical trials, immunotherapy, monoclonal antibodies, small molecule weight inhibitors, targeted therapy.

Results: This review explores the clinical development, successes, and challenges facing targeted anti-cancer therapies, including both small molecule inhibitors and antibody-targeted therapies. The authors describe targeted therapies to epidermal growth factor receptor, vascular endothelial growth factor, human epidermal growth factor receptor 2, anaplastic lymphoma kinase, BRAF, T-cell mediated immune response inhibitors, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, and programmed cell death protein-1/PD-1 ligand.

Conclusion: Over the past decade, there have been significant changes in cancer treatment, including targeted therapy, which has become more common. However, targeted drugs show low activity in monotherapy. In addition, the selection of patients for targeted therapy remains a difficult task since there are not enough reliable biomarkers to predict the action of most targeted agents. This requires a deeper study of molecular biology, namely signaling pathways that determine the pathogenesis of oncological diseases.

Keywords: Clinical trials; immunotherapies; monoclonal antibodies; small-molecule inhibitors; targeted therapies.

Прозрачность исследования – Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов – Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Уайсова А.Р.; научный дизайн – Ергалиева А.М.; исполнение заявленного научного исследования – Уайсова А.Р.; интерпретация заявленного научного исследования – Мурина А.И.; создание научной статьи – Мурина А.И.

Информация об авторах:

Уайсова Айна Руслановна (корреспондирующий автор) – врач общей практики, резидент-онколог, МБ № 3 г. Караганды, тел. 87758458710, г. Караганда, ул. Кривогуза, д. 189, e-mail: Uaisova_aina@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1964-8603>;
Мурина Антонина Игоревна – врач общей практики, резидент-онколог, МБ № 3 г. Караганды, тел. 87782748538, e-mail: super.tonechka95@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9032-1761>;
Ергалиева Алина Муратовна – терапевт, резидент-химиотерапевт, МБ № 3 г. Караганды, тел. 87478281857, e-mail: alino4ka2709@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1745-0262>.