

ТАРГЕТНА ТЕРАПІЯ ЯК МЕТОД ЛІКУВАННЯ РАКУ

Германова Д. С., Чікіткіна В. В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

rudadarya@gmail.com

Вступ. Таргетна терапія – це метод лікування раку, що спрямований на конкретні білки, які відповідають за ріст, поділ і поширення ракових клітин. Вона є ключовим елементом прецизійної медицини, оскільки спрямовується на специфічні молекулярні мішені, пов'язані з раковими клітинами. У міру того як дослідники отримують більше знань про мутації ДНК та білки, що спричиняють рак, вони можуть розробляти більш точні методи лікування, які ефективно атакують саме ці мішені.

Мета. Висвітлити дані щодо таргетної терапії злоякісних пухлин.

Матеріали та методи. У ході дослідження ми провели бібліосемантичний аналіз низки іноземних наукових джерел, що включає наукові статті, у яких розглядаються перспективні напрями впровадження таргетної терапії у лікування онкологічних захворювань, їх застосування у реальному часі та побічні ефекти їх застосування.

Результати та їх обговорення. На цей час препарати таргетної терапії є частиною стандартного лікування таких видів раку, як рак молочних залоз, колоректальний рак, рак яєчників, гастроінтестинальні стромальні пухлини, рак легень, лімфома Ходжкіна і неходжкінські лімфоми, рак шлунку, меланома, множинна мієлома, нейроендокринні пухлини, рак нирок і рак стравоходу.

Таргетна терапія може застосовуватися перед операцією зі зменшення розміру пухлини (неад'ювантна терапія), після операції для знищення ракових клітин, що залишилися (ад'ювантна терапія), для лікування рецидиву раку (терапія другої лінії або паліативне лікування), як довгострокове лікування щодо запобігання рецидиву раку (підтримуюче лікування).

Залежно від виду раку і молекулярно-генетичних особливостей пухлини застосовуються блокатори синтезу білків у клітинах пухлини, необхідних для їх росту і ділення (траметиніб, гефітиніб, афатиніб, кризотиніб, бригатиніб, алектиніб, регорафініб); препарати, які пригнічують ангіогенез (рамуцирумаб, авастин, бевацизумаб); антиестрогени - препарати, молекули яких схожі на молекули жіночих статевих гормонів і викликають загибель клітин гормонозалежних пухлин (тамоксифен, фульвестрант, тореміфен); блокатори тих генів пухлини, які активізують її ріст і роблять несприйнятливою до лікарських препаратів (герцептин, кобіметиніб, траметиніб)

Більшість таргетних терапій включають низькомолекулярні препарати або моноклональні антитіла. Низькомолекулярні препарати є досить малими, щоб проникати всередину клітин, тому їх використовують для дії на мішені, розташовані всередині клітин.

Моноклональні антитіла – це білки, створені в лабораторії, що приєднуються до специфічних мішеней на поверхні ракових клітин. Деякі антитіла допомагають імунній системі розпізнавати та знищувати ракові клітини. Інші блокують ріст ракових клітин або спричиняють їх загибель, а деякі

несуть токсини безпосередньо до ракових клітин, забезпечуючи цілеспрямоване лікування.

Наприклад, при мутаційно-позитивному раку молочної залози та шлунка спостерігається надмірна експресія рецептора росту епідермісу людини (HER2). Для лікування раку молочної залози з позитивною мутацією HER2 використовують моноклональні антитіла трастузумаб і пертузумаб, які націлюються на різні ділянки рецептора HER2.

Трастузумаб емтанзин – це приклад кон'югату моноклонального антитіла з препаратом. Він поєднує таргетну дію на HER2 з доставкою цитотоксичного препарату безпосередньо до пухлинних клітин, що підвищує ефективність лікування та знижує побічні ефекти.

У недрібноклітинному раку легені (НДРЛ) пухлини з мутацією рецептора епідермального фактора росту (РЕФР) характеризуються швидким поділом і ростом клітин. Для лікування таких пухлин використовують інгібітори тирозинкінази РЕФР, до яких належать маломолекулярні препарати, такі як осимертиніб, гефітиніб та ерлотиніб, які націлені на мутацію РЕФР. Інший білок, який є мішенню в терапії НДРЛ, – це анапластична лімфома-кіназа. Пухлини з мутацією АЛК можна лікувати за допомогою інгібіторів АЛК, таких як кризотиніб. Крім РЕФР і АЛК, є й інші потенційні молекулярні мішені для таргетної терапії НДРЛ, що відкриває нові можливості для лікування.

Інші важливі приклади таргетної терапії включають нижченаведені препарати.

Ритуксимаб – моноклональне антитіло, яке націлюється на білок CD20 і використовується для лікування певних типів лімфом та хронічного лімфолейкозу. Активність ритуксимабу унікальна серед методів лікування раку, оскільки 40% пацієнтів, які повторно лікувалися за допомогою ритуксимабу, давали позитивну відповідь з тривалою ремісією.

Даратумумаб – антитіло, яке застосовується при лікуванні множинної мієломи та націлюється на білок CD38, який значною мірою експресується на злоскісних клітинах пухлини. Препарат проявляє протимієломну активність через імуноопосередковані механізми, пряму індукцію апоптозу та імуномодуляцію. Комбінація даратумумабу з леналідомідом та дексаметазоном значно збільшує виживаність без прогресування у пацієнтів з рецидивуючою або рефрактерною множинною мієломою.

Бортезоміб – препарат, який використовується для лікування множинної мієломи та деяких типів лімфом, впливаючи на протеасомний шлях у ракових клітинах. Це перший у своєму класі селективний та оборотний інгібітор протеасоми 26S з антипроліферативною та протипухлинною активністю. Він чинить свою протипухлинну дію здебільшого за допомогою інгібування компонентів шляху ядерного фактора κВ, пов'язаних із проліферацією клітин, апоптозом і ангіогенезом. Препарат зробив революцію в лікуванні множинної мієломи і, зовсім недавно, мантийноклітинної лімфоми. Бортезоміб також продемонстрував клінічну ефективність як в якості окремого препарату, так і в поєднанні з іншими препаратами при амілоїдозі легких ланцюгів,

лімфоплазмоцитарній лімфомі/макроглобулінемії Вальденстрема і периферичних Т-клітинних лімфомах.

Сунітиніб – інгібітор тирозинкінази, що застосовується для лікування пухлин шлунково-кишкового тракту і нирково-клітинної карциноми. Засіб пригнічує кіназну активність сімейства рецепторів фактору росту ендотелію судин і рецепторів фактору росту тромбоцитів.

Ці таргетні препарати спрямовані на конкретні молекулярні мішені, що дозволяє ефективніше боротися з певними видами раку.

Хоча таргетна терапія часто вважається менш токсичною, ніж традиційна хіміотерапія, вона все одно може спричиняти значні побічні ефекти, які відрізняються від тих, що спостерігаються при хіміотерапії, і залежать від механізму дії конкретного таргетного препарату. Пацієнти можуть звертатися до сімейних лікарів через побічні ефекти, такі як кровотеча, або онкологи можуть залучати сімейних лікарів для допомоги в лікуванні інших побічних явищ, наприклад, артеріальної гіпертензії.

Лікування побічних ефектів таргетної терапії зазвичай залежить від їх тяжкості. Розрізняють декілька форм таких ефектів, до яких належать: легкі побічні ефекти можна лікувати симптоматично, без необхідності змінювати терапію; помірні побічні ефекти часто вимагають тимчасової перерви в лікуванні або зменшення дози препарату та важкі побічні ефекти, які зазвичай призводять до припинення застосування препарату та пошуку альтернативних варіантів лікування.

Зокрема, серед побічних ефектів інгібіторів ангіогенезу переважають кровотечі, артеріальна гіпертензія, ризик розриву атеросклеротичних бляшок та пригнічення капілярогенезу, що призводить до порушень загоєння ран в онкологічних хворих. Інгібітори імунних контрольних точок можуть провокувати розвиток дерматиту, виразковий коліт, пневмонію, гепатит, міокардит, міозит

Більшість низькомолекулярних препаратів зручно випускати у формі таблеток або капсул, що полегшує їх прийом. Водночас моноклональні антитіла зазвичай вводяться внутрішньовенно, але деякі з них, такі як ритуксимаб і трастузумаб, можуть вводитися підшкірно. Це скорочує час лікування, зменшує кількість візитів до лікарні та робить процес більш комфортним для пацієнтів, особливо у віддалених регіонах.

Висновки. Генетичні зміни, які спричиняють розвиток різних типів раку, часто відрізняються між собою. Наприклад, мутації, що викликають рак легенів, можуть бути зовсім іншими, ніж ті, що спричиняють рак молочної залози. Більше того, навіть у пацієнтів з однаковим типом раку, як-от рак легенів, генетичні зміни можуть бути різними.

Отже, таргетні препарати спрямовані на ці специфічні генетичні відмінності, які допомагають раковим клітинам рости та поширюватися. Існує багато різних мішеней у ракових клітинах, і відповідно розроблено безліч препаратів, що впливають на ці мішені.

Ключові слова: таргетна терапія, ракові клітини, онкозахворювання, низькомолекулярні препарати, лікування, пухлини, моноклональні антитіла.