

У ФОКУСІ УВАГИ ОНКОЛОГІВ

НОВЕ В ЛІКУВАННІ РАКУ: ГОЛОСНІ СЕНСАЦІЇ ЖУРНАЛІСТІВ ТА ТИХІ БУДНІ ОНКОЛОГІВ

Ярослав Шпарик

“Історія досягнень онкології — це історія лікування раку в мишей. Ми вже кілька десятиліть знаємо про методи вилікування мишей, але вони, як звичайно, неефективні в людини”.

Richard Klausner, директор Національного інституту раку США,
травень 1998 р.

“Я справді спокушаю надією, але мишей, тільки мишей. Якщо Ви хворієте на рак і є мишкою, то можете отримати від мене добре лікування”.

Judah Folkman, дослідник ангіогенезу
(Гарвардський університет), травень 1998 р.

У травні 1998 р. онкологи і методи лікування злоякісних пухлин перебували в центрі уваги засобів масової інформації. Якби в цей час складався рейтинг світових подій, то повідомлення про нові протипухлинні засоби безумовно зайняли б одне з перших місць. Навіть про об'єднання легендарних автомобільних гігантів — німецького Daimler-Benz та американського Chrysler (40 мільярдів доларів!) — йшлося на сторінках впливових “Time” та “Newsweek” від 18 травня 1998 р. як про звичайну подію. На обкладинках же анонсувалися спеціальні репортажі про ангіогенез та його роль у лікуванні раку. Ці репортажі завершували дуже насичені подіями 2 тижні з життя наукової публіцистики і чітко продемонстрували, як медична наука (радше розповіді журналістів про неї) може вплинути на події на фінансових біржах¹. З іншого боку, ці репортажі загострили увагу на найбільшій з проведених дотепер наукових конференцій онкологів — 34-й конференції Американського товариства клінічної онкології (ASCO), яка 16—19 травня 1998 р. зібрала в Лос-Анжелесі понад 25 тисяч (!) учасників.

До початку травня слово “ангіогенез” було відоме хіба що спеціалістам-онкологам. Як і ім'я дослідника раку Judah Folkman з Гарвардського університету в Бостоні. Перш ніж перейти до суті сенсаційних повідомлень, зупинимось коротко на деяких аспектах проблеми розвитку і прогресування злоякісного процесу в організмі. З'ясовано, що ріст пухлин неможливий без постійного розвитку нових дрібних кровоносних судин (т. зв. “неоваскуляризація”). Клітини злоякісних пухлин виділяють низку факторів, які активно сприяють утворенню все нових і нових судин. Де-

¹ За кілька тижнів перед ажіотажем довкола ангіогенезу інший медикамент — Viagra фірми Pfizer — зайняв місце на перших сторінках газет і серйозно вплинув на фінансові показники. Справді, прогнозується, що протягом найближчих років Viagra стане медикаментом, який дасть найбільші продажі у світі. Отже, виявилось, що рак та імпотенція є тими захворюваннями, лікування яких викликає найбільший інтерес у громадськості.

що спрощуючи, можна сказати, що спочатку виникає кровоносна судина, а вже згодом навколо неї ростуть і розвиваються клітини пухлини. Подібно і з метастазами. Простий вихід злочасної клітини в кровоносне русло і міграція по організму остаточно не вирішує справи — їй треба закріпитися і утворити навколо себе кровоносну сітку з дрібних судин. З іншого боку, отримано несподівані і дуже цікаві експериментальні дані про те, що первинна пухлина здатна пригнічувати ріст метастатичних вогнищ у цьому ж організмі. Виявлено навіть білковий фактор, який інгібує неоваскуляризацію в метастатичних вогнищах. Ним є фрагмент плазміну вагою 38.000 Дальтон (“ангіостатин”). Зрозуміло, що вплив на ангіогенез інтенсивно досліджувався протягом останніх років у лабораторіях. Віддавна сподіваються, що цей шлях є дуже перспективним напрямком пошуків протипухлинних засобів.

Від початку 70-х рр. явище ангіогенезу активно досліджує названий раніше Judah Folkman. Його роботи вже є своєрідною “класикою” експериментальної онкології. Недарма саме він два роки тому отримав почесне право прочитати Меморіальну лекцію ім. Карновського на конференції ASCO у Філадельфії. Це одна з найбільших відзнак для дослідників у галузі клінічної онкології. Folkman назвав тоді свою лекцію “Що таке сплячка пухлини: чи можна продовжити її терапевтично?” і присвятив її проблемі розвитку метастазів раку груді через тривалий час (10 і більше років) після радикального видалення пухлини. Дослідник висунув оригінальну концепцію, яка є основою для нових підходів у профілактиці метастазів пухлини і її лікуванні за рахунок блокування ангіогенезу.

Протягом багатьох років у різних онкологічних центрах світу виявлено здатність до блокади ангіогенезу в експерименті в понад 300 засобів. Деякі з них вже випробовуються і в клінічних умовах. Про це можна багато почути на найрізноманітніших наукових конференціях, прочитати в спеціальних журналах. Крок за кроком ведуться дослідження, онкологи розуміють їх перспективність, хоча й тішать себе мріями про якийсь несподіваний і швидкий прорив у боротьбі проти раку.

У листопаді 1997 р. Folkman опублікував у знаменитому науковому журналі “Nature” статтю про два засоби — ангіостатин та ендостатин, — які дали можливість вилікувати деякі види експериментальних пухлин. Вартість акцій нікому до того невідомої компанії EntreMed, яка спільно з фармацевтичною фірмою Bristol-Myers Squibb вивчала ці засоби, несподівано зросла тоді на 28%, до 15,25 доларів. Згодом була стаття в “Business Week”, але ціна акцій не змінилася.

І от 3 травня 1998 р. на першій сторінці недільного випуску “New York Times” з’являється журналістська розповідь про Folkman’a, яка розпочинається словами: “Якщо все йтиме добре, то протягом найближчого року перші онкологічні хворі отримають ін’єкції двох нових медикаментів, які можуть вилікувати будь-який тип пухлини, причому без серйозних побічних ефектів і розвитку резистентності — у мишей”. На два останні слова не звернули серйозної уваги, і наступного дня ціна акцій EntreMed’у різко підскочила (рисунок). Тема ангіогенезу на короткий час затьмарила всі інші світові події. Кожен лікар-онколог отримував питання від пацієнтів (і не тільки від них) про нові ліки від раку. Радикали навіть переконували, що винахіднику вже відлили золотий пам’ятник. За кілька днів ажіотаж на біржах спав, хоча хтось, очевидно, за той короткий час заробив не менше золота, ніж мало би бути в тому омріяному пам’ятнику.

Згадані раніше спеціальні репортажі в “Time” та “Newsweek” вже мали значно тверезіший тон і загострювали увагу на експериментальному характері досягнень. Разом з тим, розповідалося і про останні реальні величезні досягнення клініцистів-онкологів (табл. 1 і 2), що привернуло особливий інтерес громадськості до конференції ASCO в Лос-Анжелесі.

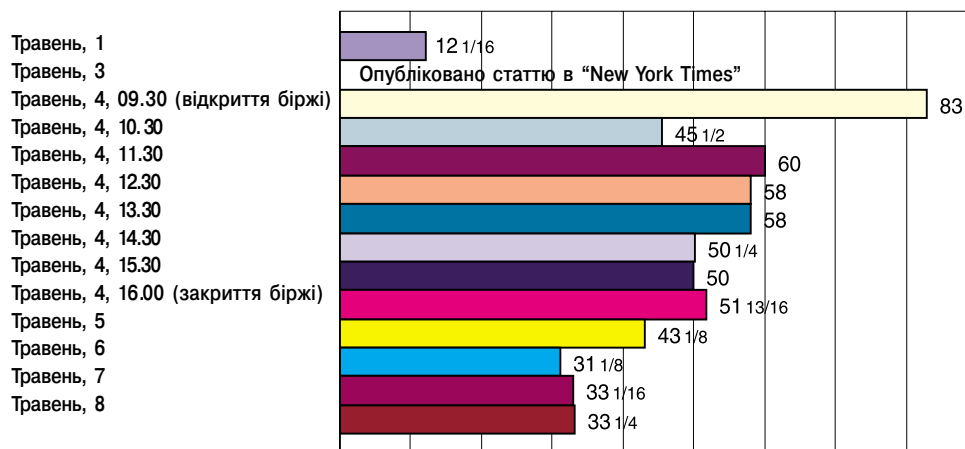


Рисунок.

Зміна вартості акцій компанії Entremed (виробник препарату Angiostat) на початку травня 1998 р. (кількісні дані взято з "Time" від 18 травня 1998 р.)

На сторінках "Медицини світу" вже йшлося про високий авторитет подібних конференцій⁴. Їх популярність пов'язана не тільки з тим, що саме там повідомляється про останні найзначніші досягнення в лікуванні раку. Дуже важливим аспектом є освітня програма конференції. Нагадаємо читачам, що в більшості розвинених країн світу система післядипломного навчання ґрунтується на інших, ніж в Україні, принципах. Кожен лікар для підтвердження свого фахового рівня повинен набрати певну кількість годин, які йдуть у залі т. зв. системи СМЕ ("Постійна медична освіта"). Так-от, конференції ASCO традиційно дають найбільше таких годин (принаймні дві третини від річної потреби). Велика кількість проблем, які розглядаються одночасно, дає можливість кожному учаснику знайти те, що його цікавить.

Учасників конференції чекали і цікаві технічні нововведення. Раніше для зарахування годин треба було лише заповнити анкету про враження від конференції, яка не мала нічого спільного з перевіркою ступеня засвоєння матеріалу. Це з однаковим успіхом могли зробити як ті, хто безвихідно перебував у лекційних залах, так і ті, які присвятили ці ж години екскурсійній програмі або запашній каві біля виставочних стендів провідних фармацевтичних фірм світу. Цього ж року другу групу чекав несподіваний сюрприз. На візитці кожного з учасників конференції був ідентифікаційний штрих-код, який знімався електронними засобами при вході в кожен лекційний зал і при виході з нього (поки що це робив технічний персонал). На брак же місця в аудиторіях покликатися важко, бо центральна могла вмістити понад 20 тисяч слухачів, менші — по 2—3 тисячі. Отже, технічні засоби дали можливість отримати вичерпну інформацію про "навчальні успіхи" кожного учасника конференції. Якщо технічний прогрес і далі йтиме такими темпами, то за кілька років кожен отримає невеличкий радіомаяк, сигнали якого будуть реєструватися в стінах тих же лекційних залів.

⁴ Див.: Кісткові метастази — нові засоби проти метастатичного ураження кісток. Медицина світу 1997;3(3):147—151.

Таблиця 1.
Методи лікування злоякісних пухлин ("Time" від 18 травня 1998 р., з доповненнями)

Метод лікування	Мішені	Спосіб дії	Сучасний стан
Оперативні втручання	Різні	Основна мета — якнайефективніше видалити вогнища пухлини при мінімальній травматичності операції. Наприклад, все більше поширюються органозберігаючі втручання. Багатообіцяючою є техніка визначення сторожових лімфатичних вузлів. ²	Широко застосовується. У провідних онкологічних центрах світу інтенсивно вивчаються нові методики
Променева терапія	Різні. Наприклад, внутрішні органи, лімфоми	Опромінення руйнує злоякісні клітини, але може пошкодити і здорові клітини. Нові методи візуалізації пухлинних вогнищ (наприклад, тривимірні комп'ютерні томограми) і нові технічні засоби опромінення дають можливість з великою точністю локалізувати дію променів на пухлині, обмежуючи вплив на здорові тканини.	Широко застосовується
Хіміотерапія	Різні	Протягом останніх років арсенал онкологів поповнився кількома селективними медикаментами, які при вищій ефективності мають нижчу токсичність порівняно з колишніми аналогами. Засоби для перорального застосування і водорозчинні форми цитостатиків полегшують хворим проведення хіміотерапії. Перспективним є включення цитостатиків у захисні жирові "мішечки" (ліпосоми), що дає можливість підвищити їх ефективність і захистити здорові тканини.	Серед цитостатиків 90-х рр. — паклітаксель (Taxol), топотекан (Nupscatin), іринотекан (CPT-11), ралитрексед (Tomudex), гемцитабін (Gemzar), мілтефозин (Miltex)
Фактори антиангіогенезу	Різні	Ріст пухлини вимагає надходження численних поживних речовин. Для його забезпечення пухлина виділяє субстанції, які стимулюють ріст нових кровоносних судин. Багато різних засобів можуть блокувати цей процес, принаймні у тварин.	Див. таблицю 2
Антимета-статичні засоби	Різні	Більшість хворих гине внаслідок розвитку не стільки первинної пухлини, як метастазів. Науковці відкрили особливий тип ферментів, який робить можливим проникнення в кров'яне русло пухлинних клітин шляхом "розчинення" тканин і утворення щілин у стінці капілярів. Нові медикаменти мають на меті локалізувати клітини пухлини.	Вже розпочалися клінічні дослідження

Антионкогенні фактори	Різні, в т. ч. раки груді, товстої кишки, підшлункової залози і легенів	Пухлини чутливі не тільки до тих факторів росту, які циркулюють у кров'яному руслі. Вони можуть самі виробляти їх, "включаючи" відповідні онкогени. Багато пухлин, зокрема, містять мутації генів Ras, Her і т. д. Тому численні компанії ведуть пошук медикаментів, які здатні пригнічувати активність факторів росту такого типу.	Вже розпочалися ранні фази клінічних досліджень
Хіміопрофілактика ³	Рак груді, раки голови і шиї	Багато випадків раку груді виникають внаслідок стимуляції естрогенами. З'ясовано, що тамоксифен, який має антиестрогенову дію на грудь, може запобігати розвитку таких форм раку. Попередні дані свідчать, що новий засіб ралоксифен може давати такий самий ефект без серйозних побічних явищ. Медикаменти з групи ретиноїдів (похідні вітаміну А), можуть запобігати рецидивам багатьох типів раку голови і шиї.	Тамоксифен широко застосовується для лікування раку груді, ралоксифен — для лікування остеопорозу
Генна терапія	Різні, в т. ч. рак груді, яєчників, дрібноклітинний рак легенів	У пухлині нерідко порушується функція тих генів, які відповідальні за контроль росту клітин. Науковці сподіваються відкоригувати такі порушення розробкою таких вірусів, які будуть "інфікувати" клітини нормальними пухлинно-супресорними генами. Попередні дослідження з'ясували, що такий підхід іноді дає можливість зупинити ріст пухлини і навіть зменшити її розміри	Вже розпочалися ранні фази клінічних досліджень
Моноклональні антитіла	Негоджкінські лімфоми, раки груді і товстої кишки, меланома	Подібно до мініатюрної керованої ракети, ці біологічні конструкції розшукують специфічні білкові мішені на поверхні клітин пухлини. Блокуючи стратегічні мішені, моноклональні антитіла роблять неможливою взаємодію клітини з тими факторами росту, які циркулюють у кров'яному руслі. Крім того, вони можуть нести радіоактивні та хімічні токсини, які безпосередньо руйнують злоякісні клітини.	Rituxan схвалений FDA в 1997 р. Вехар та Herceptin можуть з'явитися на ринку протягом найближчого року
Вакцини	Меланома, раки груді, яєчників, підшлункової залози та багато інших	Злоякісний ріст може захищатися від дії імунної системи. Але науковці з'ясували, що вакцинування хворих антигенами, виділеними з пухлини, може іноді спонукати лейкоцити до атаки на злоякісні тканини.	Розпочалося тестування вакцин у клініці

² Див.: Ад'ювантна терапія раку груді: сучасні досягнення і проблеми. Медицина світу 1998; 4(3): 160—164.

³ Детальніше див. текст.

Таблиця 2.
«Хто є хто» в ангіогенезі (“Time” від 18 травня 1998 р., з доповненнями)

Медикамент	Хто досліджує	Механізм дії	Джерела	Сучасний стан
Marimastat	British Biotechnology та Національний інститут раку США	Злоякісні пухлини характеризуються високим рівнем матриксних металопротеїназ. Ці ферменти є важливими факторами росту і поширення злоякісних пухлин. Marimastat блокує активність цих ферментів	Синтезований у лабораторії	Досліджується при раку груді
BAY-12-9566	Bayer	Див. Marimastat		Проведено I фазу клінічних досліджень
SU5416	Sugen та Каліфорнійський університет у Лос-Анжелесі	Запобігає дії фактору росту кровоносних судин, блокуючи їх рецептори	Синтезований у лабораторії	Проведено I фазу клінічних досліджень
Neovastat	Aeterna Laboratories	Пригнічується активність ферментів, які беруть участь у рості клітин кровоносних судин пухлини	Отриманий з хрящів акул	З'ясовано безпечність застосування при раку легенів, груді та простати
Suradista	Pharmacia Upjohn	Знижує активність фактору росту фібробластів судин	Синтезований у лабораторії	Проведено I фазу клінічних досліджень

Combretastatin	Oxigene	Руйнує клітини кровоносних судин пухлини	Первинно синтезований із африканської верби	Очікується початок досліджень у клініці
TNP-dox	Техаський університет та ILEX Oncology	Прикріплюється до клітин кровоносних судин і виділяє токсин, який діє на судини і пухлину	Синтезований у лабораторії	Вивчається на тваринах
Angiostatin, Endostatin	Дитячий госпіталь у Бостоні та EntreMed	Якимось чином блокує розвиток судин пухлини	Первинно виділені із сечі мишей	Протягом найближчого року очікується початок клінічних досліджень на людях
Tamoxifen	Zeneca	Механізм антиангіогенної дії невідомий, може блокувати розвиток клітин кровоносних судин пухлини	Синтезований у лабораторії	Невдовзі розпочнеться дослідження дії тамоксифену на блокування кровоносних судин
TNP-470	TAP Pharmaceuticals	Блокує ферменти, які сприяють поділу клітин кровоносних судин пухлини	Первинно виділений з грибів	Очікується початок досліджень у клініці
Цитостатики (Paclitaxel, Irinotecan, інші?)	Різні фармацевтичні компанії	Незалежний від цитотоксичної дії	Мають природне походження і/або синтезовані в лабораторіях	Цитотоксична активність підтверджена у II—III фазах досліджень, антиангіогенез починає вивчатися в експерименті

Тепер дещо про конкретні наукові досягнення, які викликали найбільший інтерес. У центрі уваги була проблема медикаментозної профілактики раку груді. На сторінках “Медицини світу”⁵ недавно розповідалося про те, що вже розпочалися дослідження ролі відомого антиестрогена тамоксифену в профілактиці розвитку раку груді в тих жінок, які мають схильність до цього (наприклад, при наявності найближчих родичів з цією хворобою, при відносно ранньому початку менструацій, пізній першій вагітності і т. д.). Ще перед конференцією ASCO представники Національного інституту раку США повідомили про модифікацію умов вивчення профілактичної ролі тамоксифену. Вже перші три роки продемонстрували чітку позитивну роль тамоксифену, зокрема в жінок у пременопаузі — зменшувалася кількість як неінвазивних (in situ) раків, так і інвазивних. Тому Національний інститут раку США визнав неетичним продовження застосування плацебо у контрольній групі. У постменопаузі позитивний ефект тамоксифену нівелювався впливом на кількість пухлин ендометрія. Нагадаємо ще раз, що тамоксифен має антиестрогенну дію на груди, але проестрогенну щодо кісток, ліпідів крові (її результати позитивні для хворих) і матки (негативний побічний ефект).

Імовірно, що такої негативної дії не має інший медикамент — ралоксифен, який був створений на основі тамоксифену і первинно призначений для профілактики остеопорозу в постменопаузі. На цьогорічній конференції ASCO повідомлялися результати двох великих (понад 12.000 та майже 8.000 жінок) подвійно сліпих плацебо-контрольованих⁶ рандомізованих міжнародних досліджень. З’ясувалося, що в групі, яка отримувала ралоксифен, частота розвитку раку груді протягом трьох найближчих років зменшилася в три—чотири (!) рази. Цьому надано такого великого значення, що було вирішено широко повідомити про попередні (трирічні) результати досліджень. Дуже важливо, що зменшувалася не тільки кількість раків груді, але й ендометрія (на відміну від попередніх даних про тамоксифен). Вже заплановано дослідити застосування комбінації тамоксифену та ралоксифену. Разом з тим, слід зауважити, що названі засоби запобігають виникненню лише тих пухлин, які мають позитивні гормональні рецептори.

Серед інших проблем, які жваво обговорювалися, була роль впливу на рецептори факторів росту, які є продуктами гена Her2/new (його ще називають c-erbB-2). Раніше з’ясовано, що ці продукти є принаймні в третині випадків раку груді, що є несприятливою прогностичною ознакою. Звідси ідея селективно впливати на вказані трансмембранні рецептори клітин. Для цього синтезовано специфічні моноклональні антитіла у формі медикамента Herceptin. У травні в багатьох українських газетах публікувалися сенсаційні, дуже оптимістичні повідомлення про протипухлинну дію цього медикамента⁷.

Розглянемо дещо детальніше результати одного з досліджень, про які доповідали на конференції ASCO, щоб порівняти його з оцінкою засобів масової інформації. Отже, справді велика міжнародна група онкологів (Slamon та співавт.) провела рандомізоване дослідження на 469 хворих на “Her-2”-позитивний метастатичний рак груді, у яких вивчалася роль медикамента Herceptin. Всі хворі вже отримували

⁵ Див.: Антиестрогени в онкології: сьогодні і завтра. Медицина світу 1998;4(1):42—48.

⁶ Тобто одна група жінок отримувала ралоксифен, інша — плацебо, але ні хворі, ні лікарі не знали, що конкретно отримує кожна жінка. Ця інформація ставала відомою лише після завершення дослідження.

раніше хіміотерапію (ад'ювантну або паліативну). З'ясувалося, що доповнення хіміотерапії імунотерапією названим засобом помітно поліпшувало результати: якщо без імунотерапії медіана тривалості безрецидивного періоду була 5,5 міс, то при застосуванні Herceptin'у — 8,6 міс. Різниця статистично достовірна, але не така значна, як про це можна було б думати, прочитавши публікації в засобах масової інформації. Вкажемо на ще один цікавий феномен. В іншому повідомленні про Herceptin (Cobleigh та співавт.) зазначимо, що його ефективність при рецидивах раку груді сягає, за оцінкою дослідників, 21%, тоді як за оцінкою незалежних експертів — 15%. Повне зникнення ознак пухлини спостерігалось у 8 жінок з 222 (за незалежною оцінкою — у 6). Тобто Herceptin безумовно заслуговує на подальше вивчення, як, зрештою, і десятки інших засобів, про які йшлося на останній конференції ASCO.

Отже, боротьба проти раку триває. Успіхи останніх років безсумнівні: запропоновано нові ефективні методи лікування і профілактики. Поступово відкривається перспективний напрямок лікування злоякісних пухлин — нецитотоксичної медикаментозної терапії. Онкологи продовжують копіткі буденні дослідження, які крок за кроком наближають нас до нових здобутків.

Оптимальною є профілактика

Найголовніший серед факторів ризику розвитку раку – це куріння. Зменшення ризику можна досягнути зміною стилю життя: будьте фізично активними, не зловживайте алкоголем, уникайте надмірної дії сонячних променів, зверніть увагу на вміст жирів у їжі, замініть м'ясо на рибу, вживайте достатню кількість фруктів та овочів.

“Time” від 18 травня 1998 року

⁷ Львівський “Тижень” від 22—28 травня жваво відгукнувся на результати досліджень, про які доповідали на конференції ASCO 17 травня: “У Лос-Анжелесі винайшли ліки проти раку. Виготовлений у Каліфорнійському університеті препарат герсептин пройшов випробування на 469 хворих на рак молочної залози жінках. У взаємодії з хіміотерапією він виліковує ті організми, які достатньо успадкували ген “Her-2/new”, тобто 30% від загальної кількості пацієнток.” І далі: “А в грудні розпочне свої досліді на 30 приречених пацієнтах 65-річний лікар Джуда Фолкмен, який уже вилікував від раку мишей”.