

XIII Всероссийский конгресс с международным участием «Профессия и здоровье».

Симпозиум. Канцерогенные риски в различных отраслях промышленности

18 сентября 2015 года

**Современная химиотерапия –
основа лечения
производственно-
обусловленных онкологических
заболеваний**

Паначева Л.А., Кузнецова Г.В.

ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ России

Онкологические заболевания – актуальная проблема современной медицины



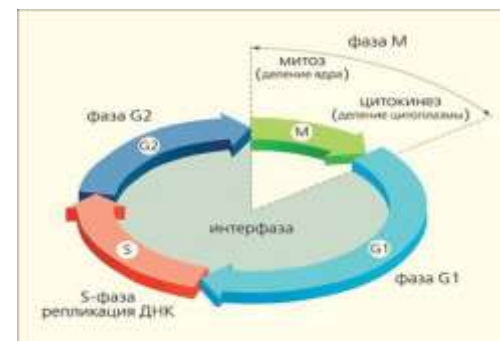
- **В мире ежегодно злокачественные опухоли выявляются у 9 млн. человек, являются причиной смерти около 5 млн. человек в год.**
- **В России заболеваемость злокачественными новообразованиями - около 2,5 млн. человек**
(Злокачественные новообразования в России в 2013 г. Заболеваемость и смертность. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой).
- **Частота профессионального рака - 4-38 %**
(Степанов С.А., Ильницкий А.П. Информационный бюллетень «Первичная профилактика рака»; 2005; вып. 1:26-29).

Приказ МЗ и СР РФ от 27.04.2012 г. № 417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний»

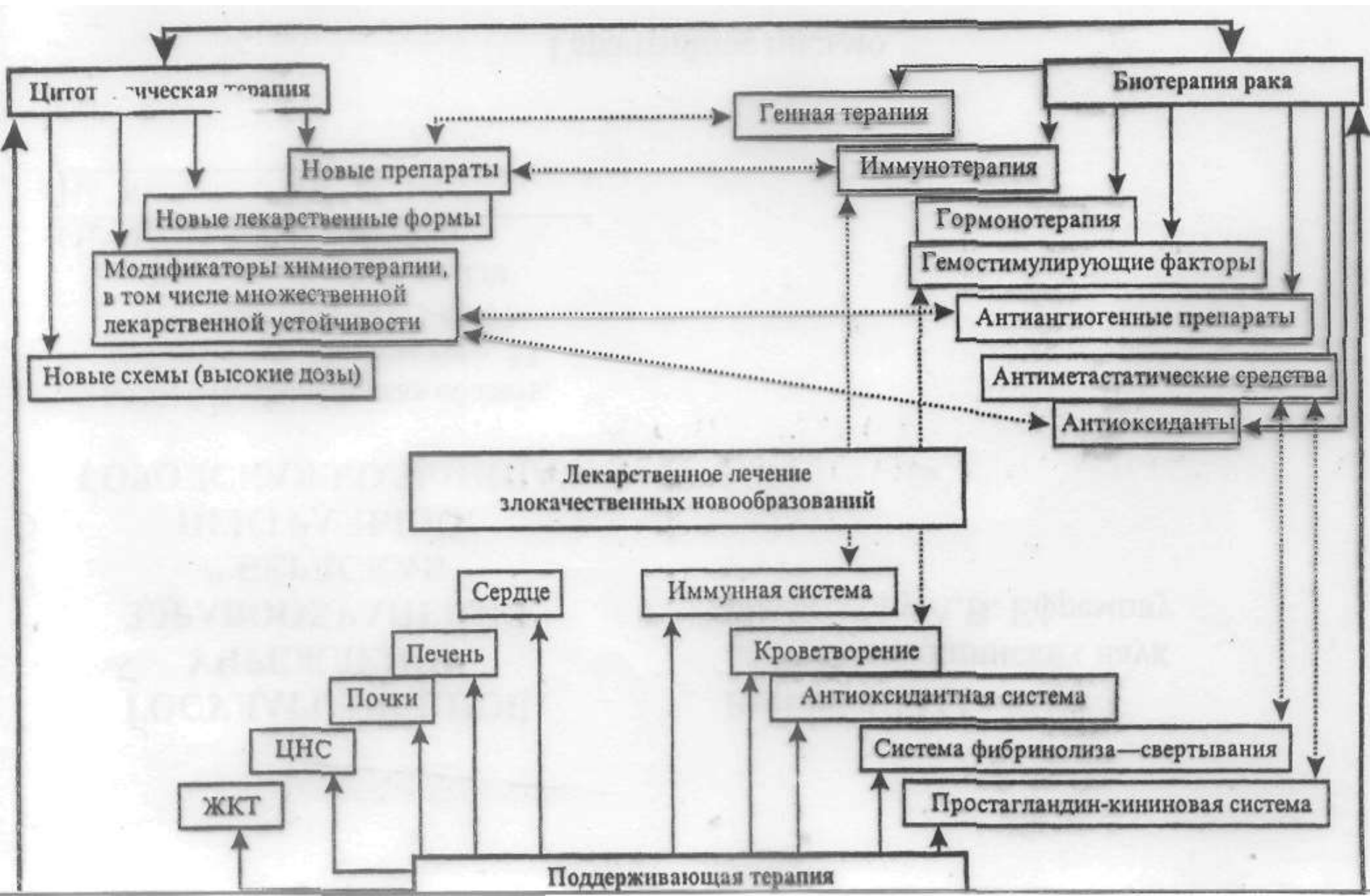
№ п/п	Перечень заболеваний, связанных с воздействием вредных и (или) опасных производственных факторов	Код заболевания по МКБ-10*	Наименование вредного и (или) опасного производственного фактора
1.54.	Злокачественные новообразования соответствующих локализаций, связанные с воздействием химических веществ , обладающих канцерогенным действием	C00-C96	Химические вещества, обладающие канцерогенным действием **
2.1.6.	Злокачественные новообразования соответствующих локализаций, связанные с воздействием УФ-излучения	C00-C96	УФ-излучение
2.5.10.	Злокачественные новообразования соответствующих локализаций, связанные с воздействием ионизирующего излучения	C00-C96	Ионизирующее излучение
3.10.	Злокачественные новообразования печени	C22	Вирусы гепатитов В и С (канцерогенное действие)

Классификация противоопухолевых препаратов: 8 групп

- **Алкилирующие соединения**
- **Антиметаболиты**
- **Противоопухолевые антибиотики**
- **Препараты растительного происхождения**
- **Ферментные препараты**
- **Гормоны и антигормоны**
- **Гормоноцитостатики**
- **Модификаторы биологических реакций**



Методы лечения онкологического заболевания



Классификация опухолей по чувствительности к цитостатикам

- - **Опухоли высокочувствительные к цитостатикам** – частота стойкой ремиссии после лечения - **60–90%**.
 - - **Опухоли относительно чувствительные к цитостатикам** – частота ремиссий - **30–60%** (рак легкого и др.).
 - - **Опухоли относительно резистентные к цитостатикам** - частота ремиссии - **20–30%**, увеличение ПЖ - у небольшой части больных (*рак желудка, толстой и прямой кишки, гортани, щитовидной железы, мочевого пузыря, плоскоклеточный рак кожи, меланома*).
 - - **Опухоли, резистентные к цитостатикам** - ремиссия возможна у **< 20%** больных (в основном - частичная и непродолжительная); - *при раке пищевода, печени, поджелудочной железы, почки, легкого (не мелкоклеточный вариант)*.
-

Осложнения химиотерапии



- **1. Токсическое действие цитостатиков:**
- • Местнораздражающие эффекты (токсические дерматиты, флебиты, флеботромбозы, циститы, серозиты и др.).
- • Системные осложнения (миелодепрессия, диспептический синдром, алопеция, аменорея).
- • Системные специфические осложнения (невриты, полиневриты, энцефалопатия, психозы, токсический гепатит, панкреатит, дистрофия миокарда и др.).

- **2. Осложнения, связанные с иммунным дисбалансом:**
- • Иммунодепрессия (интеркуррентная инфекция, обострение хронической инфекции, развитие вторичных опухолей).
- • Аллергические реакции (дерматиты, экзема, анафилаксия).

- **3. Осложнения, связанные с непереносимостью цитостатика:** лихорадка, отек лица, гортани, одышка, выраженная миелодепрессия (агранулоцитоз), тахикардия.
- **4. Осложнения, обусловленные взаимодействием цитостатика с другими лекарственными препаратами.**

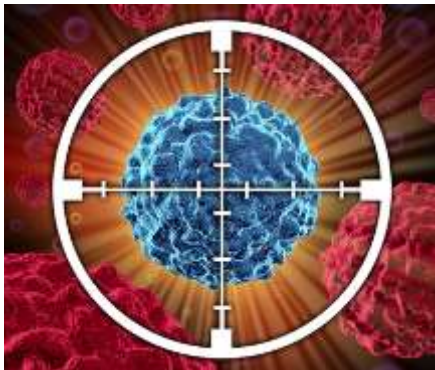
Таргетная терапия - новейшая технология в лечении онкологических заболеваний

- **Глобальная цель лечения:**
ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОЕ УГНЕТЕНИЕ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК, *без негативного влияния на здоровые ткани путем блокирования белков, предотвращения передачи сигнала и деления опухолевой клетки.*
- **Таргет** (*англ. - мишень*) – это получение антител к выявленному типу рака, генетическое «запоминание» болезни и определение белковых связей, ответственных за репликацию и прогрессирование опухоли.
- **Большинство таргетных препаратов являются антиангиогенными, подавляют рост микрососудов в тканях злокачественной опухоли.**



Принципы действия таргетной терапии

- - **Блокирование роста опухолевых клеток за счет снижения степени ее кровоснабжения.**
- - **Избирательное воздействие на какой-то неправильно экспрессированный, повышено экспрессированный или мутированный онкоген.**
- - **Четкая идентификация мутирующих клеток исключительно в пределах злокачественной опухоли, не затрагивая здоровых органов и тканей.**
- *!!! Препараты менее токсичны, чем химиотерапия. Могут применяться в случаях, когда другие цитостатики противопоказаны.*
- *Таргетную терапию рака следует применять на ранних стадиях онкологических заболеваний.*



Драйверные мутации. Определение

- **Драйверные мутации** – это биомаркеры, используемые во время выбора кандидатов для проведения таргетной терапии (мишени для таргетных препаратов).
- Такие изменения присутствуют в злокачественных клетках и включают гены, кодирующие синтез протеинов, необходимых клеткам для роста и выживания. Обычно в опухолевых клетках присутствует лишь один вид «драйверной мутации».
 - **Потенциальные мишени таргетных препаратов включают:**
 - **Геномную нестабильность опухолевых клеток,**
 - **Рецепторы тканеспецифических гормонов,**
 - **Киназы (ферменты, способствующие переносу фосфатной группы),**
 - **Ангиогенез и другие мишени.**

Классы моноклональных антител (МКА)

- **Механизм действия МКА (антигенов-онкогенов) - связываются с онкогенами и подавляют их активность.**

- **1. Ингибиторы киназ – это низкомолекулярные соединения, понижающие активность онкогенов, влияющих на бесконтрольное деление клеток опухоли.**
- **2. Активаторы – это стимуляторы некроза, дифференцировки или апоптоза.**

- **Наиболее эффективные препараты таргетной терапии:**

- **ИМАТИНИБ (ГЛИВЕК)**
- **АВАСТИН** (лучше других устраняет разрастание сосудов опухоли), эффективен при раке толстой кишки.
- **ГЕРЦЕПТИН (ТРАСТУЗУМАБ)** – рак молочной железы
- **РИТУКСИМАБ** - неходжкинские лимфомы

Группы препаратов таргетного действия

- **1 группа - ингибиторы сигнальной трансдукции, блокирующие процесс передачи сигнала от внешних факторов роста в опухолевую клетку:**
 - Vismodegib (Erivedge), Lapatinib (Tykerb),
 - Regorafenib (Stivarga), Imatinib mesylate (Gleevec),
 - Sunitinib (Sutent), Sorafenib (Nexavar),
 - Pazopanid (Votrient), Temsirolimus (Torisel),
 - Everolimus (Afinitor), Axitinib (Inlyta),
 - Tretinoin (Vesanoid), Dasatinib (Sprycel),
 - Nilotinib (Tasigna), Bosutinib (Bosulif),
 - Rituximab (Rituxan), Ibrutinib (Imbruvica),
 - Situximab (Sylvant), Vemurafenib (Zelboraf),
 - Trametinib (Mekinist), Dabrafenib (Tafinlar),
 - Crizotinib (Xalkori), Erlotinib (Tarceva),
 - Gefitinib (Iressa), Everolimus (Afinitor),
 - Pazopanib (Votrient), Vandetanib (Caprelsa)

Группы препаратов таргетного действия

- **2 группа** - генетические модуляторы, изменяющие функции белков, ответственных за передачу наследственной информации в опухолевой клетке. Изменение генетического кода приводит к нарушению процесса деления и роста.
 - Пример: препарат Alitretinoin (**Panretin**).
- **3 группа** - моноклональные антитела, способные связываться со специфическими антигенами на поверхности опухолевой клетки, вызывая ее разрушение:
 - Trastuzumab (Herceptin), Pertuzumab (Perjeta),
 - Ado-trastuzumab emtansine (Kadcyla), Cetuximab (Erbix), Panitumumab (Vectibix), Alemtuzumab (Campath), Ofatumumab (Arzerra), Obinutuzumab (Gazyva),
 - Ibritumomab tiuxetan (Zevalin),
 - Rituximab (Rituxan), Ipilimumab (Yervoy),
 - Ramucirumab (Cyramza).

Группы препаратов таргетного действия

- **4 группа** - моноклональные антитела, способные доставлять противоопухолевые препараты или радиоактивные изотопы исключительно к клеткам рака используя «молекулярные мишени»:
 - Tositumomab and ^{131}I -tositumomab (Bexxar),
 - Radium 223 chloride (Xofigo).
-

Группы препаратов таргетного действия

- **5 группа - ингибиторы ангиогенеза – препараты, подавляющие рост кровеносных сосудов в злокачественной опухоли.** Снижение кровоснабжения приводит к прекращению роста и уменьшению новообразования:
 - Bevacizumab (Avastin) и Ziv-afercept (Zaltar).
 - *Препараты направлены против васкулярного эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, **VEGF**), который связывает и активирует эндотелиальные клетки близлежащих кровеносных сосудов, вырабатывая металлопротеазы, способствующие лучшему росту сосудов в окружающей ткани.*
- Ингибиторы тирозин киназы –
- **Нексавар® (сорафениб) и Сутент® (Сунитиниб)** нацелены на несколько рецепторов тирозин киназы, включая рецепторы VEGF и тромбоцитарного фактора роста рецепторов. Используются в лечении метастатического рака почек.

Группы препаратов таргетного действия

- **6 группа** - препараты, обладающие комбинированным противоопухолевым действием, а также ингибиторы ферментов и средства, влияющие на синтез белка в злокачественных клетках:
 - Denosumab (Xgeva), Denileukin diftitox (Ontak),
 - Brentuximab vedotin (Adcetris), Vorinostat (Zolinza), Romidepsin (Istodax), Bexarotene (Targretin),
 - Betrozomib (Valcade), Pralatrexate (Folotyn),
 - Carfilzomib (Kyprolis), Afatinib dimaleate (Gilotrif),
 - Certinib (LDK378\Zykadia), Cabazitaxel (Jevtana), Cabozantinib (Cometriq)
- **7 группа** - иммуномодуляторы, нормализующие функции кроветворения:
 - Lenaliomide (Revlimid), Pomalidomide (Pomalyst)

Перспективы таргетной медицины

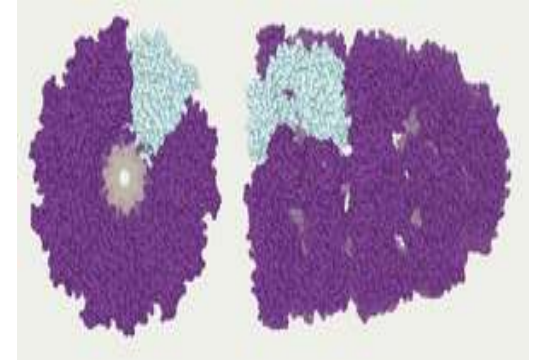
- Существуют > 100 таргетных препаратов, зарегистрированных и допущенных к применению в различных странах мира. На стадии доклинических и клинических испытаний находятся сотни новых **мабов и нибов** (более дешевых, чем мабы).
- В совместном проекте ФМБА им. А.И. Бурназяна, Центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачёва и Института биорганической химии РАН по результатам микрочипового исследования всего транскриптома больного создана системно-биологическая платформа для назначения таргетных противоопухолевых препаратов.
- **Исследуются новые цели для таргетной терапии:**
 - "molecular chaperone" protein called HSP90,
 - cellular regulatory protein called mTOR,
 - DNA repair protein called PARP,
 - pro-growth receptor called IGF1R



Новые цели в таргетной терапии

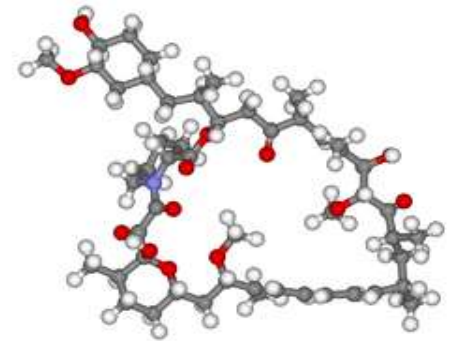
"Molecular chaperone" protein called HSP90

Важная функция белка HSP90
- предотвращение взаимодействий
внутри и между клеточными
протеинами и/или восстановление
нативной структуры белков в
поврежденных тканях.



Cellular regulatory protein called mTOR

mTOR (Рапамицин) - регулирует клеточный
метаболизм, рост и пролиферацию клеток.
В клинических испытаниях доказана
эффективность mTOR в лечении различных
опухолей.



Новые цели в таргетной терапии

DNA repair protein called PARP

Белок PARP помогает восстановить поврежденную структуру ДНК.



Pro-growth receptor called IGF1R

Инсулин-подобный фактор роста рецептор-1 (IGF1R) может предсказать ответ больных с метастатической/рецидивирующей опухолью.



Вакциноterapia и генная терапия опухолей

- *Противоопухолевые вакцины инактивируют активные онкогены и удаляют мутантные супрессоры.*
- *Содержат опухоль-ассоциированные антигены (ОАА), стимулирующие образование цитотоксических антител и активацию цитотоксических лимфоцитов, направленных против опухоли.*
- **Иммуногенные ОАА могут быть ассоциированы с целыми или лизированными опухолевыми клетками, а также получены из них в частично или полностью очищенном виде.**
- **Открыто множество ОАА человека, распознаваемых цитотоксическими лимфоцитами.**



Классы опухоль-ассоциированных антигенов

1 класс - ОАА, экспрессируемые клетками опухолей различных гистологических типов, но отсутствующих в клетках нормальных тканей (за исключением семенников).

- **2 класс** — антигены, специфичные исключительно для меланомы и нормальных меланоцитов (например, тирозиназа, gp 100, gp 75).
- **3 класс** — антигены, возникающие в результате уникальных точечных мутаций в генах, экспрессирующиеся в различных тканях.
- Также обнаружены опухолевые антигены немеланомного происхождения.

Вакциноterapia и генная терапия опухолей

- С целью повышения иммунного ответа чаще используются IL-2:
- **Ронколейкин, Пролейкин, Биoleyкин.**

- **Механизм действия препаратов**

- - Связывание со специфическими рецепторами, представленными на различных клеточных мишенях.
- - Направленное влияние на рост, дифференцировку и активацию Т-и В-лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, олигодендроглиальных клеток, клеток Лангерганса.
- - Цитолитическая активность натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов.
- - Образование лимфокин-активированных киллеров и активация опухоль-инфильтрирующих клеток.



Перспективы вакцинотерапии опухолей



- **Прямая ДНК-вакцинация** - использование плазмидных ДНК, способных к репликации под контролем эукариотических промоторов.
- Мишенями для противоопухолевого иммунного ответа служат гликолипиды, гликопротеиды, антигены дифференцировки (MAGE, тирозиназа, Melan-A, gp 75), продукты онкогенов и другие, синтез которых запускается введением соответствующих последовательностей ДНК.
 - **Методы внедрения ДНК в клетку:**
- **Баллистический** - при котором микрошариками золота, покрытыми ДНК, бомбардируется поверхность клеток;
- **Электропорации** - введение ДНК тонкой иглой внутривенно или методом скарификации при лечении больных с меланомой и другими опухолями кожи. ДНК ~~может вводиться в составе катионных или рН-зависимых липосом и рекомбинантных вирусов.~~

Цитокины в лечении онкологических больных

Комбинация цитокинов человека, обладающих синергичным противоопухолевым действием:

ИНГАРОН (Интерферон- γ) и **РЕФНОТ** (**РЕ**комбинантный **Ф**актор **Н**екроза **О**пухолей-**Т**имозин- $\alpha 1$).

- **Ингарон (500 000 МЕ)** вызывает экспрессию (синтез) рецепторов для FNO-а на опухолевых клетках, готовя их к апоптозу.
- **Рефнот (100 000 ЕД)** запускает апоптоз только опухолевых клеток, не влияя на нормальные.
- Усиление синтеза белков, в том числе молекул главного комплекса гистосовместимости 1 класса после введения соответствующих генов способствует индукции клеточного противоопухолевого иммунитета.



Типы противоопухолевого действия цитокинов

- 1. При **высокой чувствительности** опухолевых клеток к апоптозу происходит **полное исчезновение опухоли и метастазов**.
- 2. При **умеренной** (частичной) чувствительности опухолевых клеток к апоптозу наблюдается **уменьшение размеров опухоли и метастазов**.
- 3. При **полной устойчивости** опухолевых клеток к апоптозу, но восприимчивости к препаратам происходит **стабилизация онкопроцесса**, часто происходит дифференцировка опухолевых клеток (опухоль перестает быть злокачественной).
- 4. При **продолжении роста опухоли** (в 20 % при разных опухолях) - рекомендуется сочетание курса этих цитокиновых препаратов с ХТ или ЛТ.
- **Высокая эффективность терапии** - при раке: лёгких, яичников, предстательной железы, желудка, толстой или прямой кишки, гепатоцеллюлярной карциноме, меланоме и др.

Сопроводительная терапия онкологических заболеваний

- Профилактика диспепсического синдрома, обусловленного проведением химиотерапии.
- Использование эритропоэтинов у больных злокачественными опухолями.
- Использование колониестимулирующих факторов.
- Лечение:
 - - фебрильной нейтропении.
 - - болевого синдрома.
 - - мукозитов слизистой оболочки ротовой полости и желудочно-кишечного тракта.
 - - кардиотоксичности химиотерапевтических препаратов и лучевой терапии.
- Профилактика и лечение венозных тромбозов и тромбоэмболий.

■ **Мукозит** — термин для воспалительных (эритематозных и эрозивно-язвенных) поражений слизистой рта, глотки, пищевода и в целом ЖКТ в результате противоопухолевого лечения.