

А. Руссо,
К. Рольфо,
Р. Роселль¹

Несколько лет назад идея «волшебных пуль», мишенью которых являются онкогены, выросла до терапевтической стратегии, которая могла бы окончательно излечить онкологических больных. Основой данной концепции стала возможность избирательного действия на опухолевые клетки без повреждения нормальных.

В настоящее время известно, что таргетная терапия (от англ. *target* — мишень. — *Прим. науч. ред.*) в монорежиме или в комбинации со стандартной химиотерапией может обладать высокой противоопухолевой активностью. Тем не менее вследствие экспрессии нормаль-

ными тканями тех же онкогенов, против которых направлены таргетные препараты, может развиваться ряд побочных эффектов, и они, как правило, отличаются от наблюдаемых при стандартной химиотерапии. Пациенты с проявлениями лекарственной токсичности нуждаются в соответствующем лечении, и в международные руководства и клинические рекомендации уже включены указания для онкологов по данной проблеме.

Настоящая книга «Таргетная терапия солидных опухолей» призвана помочь специалистам и описать современное состояние данной обширной области клинической онкологии.

¹ A. Russo

Department of Surgical, Oncological and Oral Sciences, Section of Medical Oncology,
University of Palermo, Via del Vespro 127, 90127 Palermo, Italy
e-mail: antonio.russo@usa.net

C. Rolfo

Phase I-Early Clinical Trials Unit, Oncology Department and Multidisciplinary Oncology Center Antwerp (MOCA), Antwerp University Hospital, Edegem, Belgium

R. Rosell

Catalan Institute of Oncology,
Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain

С. Карузо,
Д. Фанале, В. Бацан¹

В основе канцерогенеза лежит много-
ступенчатый процесс накопления му-
таций и эпигенетических изменений,
приводящих к нарушению экспрессии
множества генов и в конечном итоге к
злокачественной трансформации [1, 2].
Тем не менее, согласно эксперимен-
тальным данным, ингибирование он-
когенов или восстановление функции
генов-супрессоров опухолевого роста
может приводить не только к подавле-
нию роста опухоли, но и к увеличению
выживаемости пациентов [3].

Термин «онкогенная аддикция» был
введен Бернардом Вайнштейном (Ber-
nard Weinstein) в начале 2000-х годов [3]
для обозначения феномена, когда для
выживания и пролиферации опухоле-
вых клеток необходима гиперактивация
определенного онкогена (или сигналь-
ного пути). Первоначально в ряде ра-
бот по онкогематологии было показа-
но, что злокачественные клетки часто
бывают «зависимы» от конститутивной
активации или гиперэкспрессии онко-
гена. Например, у трансгенных мышей
с MYC-обусловленными лимфомой и

лейкозом инактивация гена MYC при-
водила к индукции апоптоза и диффе-
ренцировке клеток [4]. Доказательства
идеи онкогенной аддикции в дальней-
шем были получены и на других моде-
лях (на мышах), а также на опухолевых
клеточных линиях человека [5]. Наи-
более убедительным подтверждением
данной концепции является ее приме-
нение в клинической практике. Клини-
ческая значимость онкогенной аддик-
ции подчеркивается растущим числом
эффективных терапевтических аген-
тов, направленно действующих против
конкретных онкогенов в целом ряде
опухолей. Непосредственным доказа-
тельством данного феномена является
успешное применение мультикиназно-
го ингибитора иматиниба, молекуляр-
ной мишенью которого является белок
BCR/ABL при хроническом миелоид-
ном лейкозе (ХМЛ) [6], а также продукт
онкогена c-kit при гастроинтестиналь-
ных стромальных опухолях (ГИСО) [7].
Кроме того, положительные резуль-
таты были получены при применении
ингибиторов тирозинкиназы (ИТК)
рецептора эпидермального фактора ро-
ста (EGFR) (гефитиниб, эрлотиниб и
афатиниб) у пациентов с немелкоклет-
очным раком легкого (НМРЛ) [8, 9],
раком поджелудочной железы [10] и
глиобластомой [11]. Успешными приме-
рами таргетной терапии также являются
трастузумаб (моноклональное антитело

¹ S. Caruso, D. Fanale, V. Bazan
Department of Surgical, Oncological and Oral
Sciences, Section of Medical Oncology, University
of Palermo, Via del Vespro 127, 90127
Palermo, Italy
e-mail: steno.caruso@gmail.com

D. Fanale, e-mail: fandan@libero.it

V. Bazan, e-mail: viviana.bazan@unipa.it

к тирозинкиназному рецептору HER-2/NEU) при раке молочной железы (PMЖ) [12], цетуксимаб (моноклональное антитело к EGFR) при колоректальном раке и злокачественных опухолях головы и шеи [13, 14], бевацизумаб [моноклональное антитело к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF)] при PMЖ, раке толстой кишки и почки [15, 17],

вемурафениб (ингибитор BRAF) при меланоме [18] и кризотиниб [ингибитор киназы анапластической лимфомы (ALK), направленнo действующий против продукта слияния — EML4-ALK], при клинических исследованиях которого были получены превосходные результаты у пациентов с НМРЛ [19] (табл. 2.1).

Таблица 2.1. Клинические данные, подтверждающие концепцию онкогенной зависимости

Мишень	Терапевтический агент (в режиме монотерапии)	Опухоль	Ссылки
BCR/ABL	Иматиниб (Иматиниба мезилат*)	Хронический миелоидный лейкоз	[6]
c-kit	Иматиниб (Иматиниба мезилат*)	Гастроинтестинальная стромальная	[7]
EGFR	Гефитиниб/эрлотиниб	Немелкоклеточный рак легкого	[8] [9]
B-RAF	Вемурафениб	Меланома	[18]
EML4-ALK	Кризотиниб	Немелкоклеточный рак легкого	[19]
EGFR	Эрлотиниб	Рак поджелудочной железы	[10]
EGFR	Цетуксимаб	Опухоли головы и шеи Колоректальный рак	[13] [14]
HER-2/NEU	Трастузумаб	Рак молочной железы	[12]
VEGF	Бевацизумаб	Рак молочной железы Колоректальный рак Опухоли почки	[15] [16] [17]

Резистентность к таргетной терапии возникает, как правило, в связи с мутацией *de novo* в онкогене-мишени, а не в каких-либо других генах, что еще раз подтверждает феномен онкогенной аддикции. Так, например, у пациентов с ХМЛ могут возникать вторичные мутации киназного домена онкопротеина BCR/ABL, блокирующие ингибиторную активность иматиниба [20]. Похожим образом развивается вторичная резистентность к гефитинибу и эрлотинибу у пациентов с НМРЛ вследствие *de novo* мутации T790M в гене *EGFR* [21]. Одна-

ко стоит иметь в виду, что в некоторых случаях приобретенная резистентность вызвана активацией альтернативных сигнальных путей. Было показано, что у части пациентов с НМРЛ вторичная резистентность к ИТК EGFR вызвана амплификацией гена *MET* рецептора тирозинкиназы [22], а у пациентов с глиобластомой неэффективность терапии связывается с потерей опухолевого гена-супрессора *PTEN*, предположительно в связи с активацией нисходящего сигнального пути, регулирующего EGFR [23].

Молекулярные основы онкогенной аддикции

Молекулярные основы явления онкогенной аддикции широко изучены. Отмечено, что данный феномен развивается под действием исключительно внутренних, зависящих от биологических программ самой опухолевой клетки процессов. Для объяснения механизмов онкогенной аддикции было предложено три модели: генетической оптимизации, онкогенного шока и синтетической летальности. Согласно гипотезе генетической оптимизации, в процессе злокачественной трансформации генетическая нестабильность приводит к инактивации ряда сигнальных путей, важных для функционирования нормальных клеток, но не являющихся таковыми для опухолевых. Именно в таких условиях за счет генетической оптимизации опухолевая клетка становится зависима от онкопротеина и соответственно онкогена, кодирующего данный белок [24]. Блокировка соответствующего рецептора в данном случае вызывает арест клеточного цикла и/или апоптоз.

Согласно модели «онкогенного шока», онкоген контролирует одновременно как проапоптотические сигнальные пути, так и сигнальные пути, ответственные за выживание клетки. Как правило, сигналы выживания преобладают над проапоптотическими, но их соотношение меняется в условиях инактивации рецептора соответствующего онкопротеина, что приводит к гибели клетки [25].

Модель синтетической летальности основывается на данных, полученных при изучении низших организмов. В ее основе лежат представления о взаимодействии двух генов, согласно которым мутация в одном из них является со-

вместимой с жизнью, а мутация в обоих приводит к гибели клетки [26]. Данная концепция интуитивно понятна, когда два гена принадлежат к альтернативным метаболическим цепям с общим конечным продуктом, но может быть применима и к более сложным функциям клетки, таким как выживание и пролиферация. Кроме того, опухолевые клетки могут быть более зависимы от какого-то специфического онкогена, нежели нормальные, поскольку они менее приспособлены и содержат несколько инактивированных генов (рис. 2.1; см. цветную вклейку).

Дальнейшие перспективы

Явление онкогенной аддикции позволило селективно элиминировать опухолевые клетки, зависимые от какого-либо определенного белка. Наличие такой своеобразной ахиллесовой пяты у ряда опухолей открывает новые терапевтические возможности. Например, с помощью малых интерферирующих рибонуклеиновых кислот (РНК) (siRNA — от англ. *small interfering ribonucleic acids*) — класса двухцепочечных РНК — можно определить гены, ответственные за пролиферацию и выживание злокачественных клеток, и впоследствии разработать лекарственное средство, молекулой-мишенью которого является соответствующий белок [27]. Также новое направление в терапии представляют и сами малые интерферирующие РНК, подавляющие экспрессию значимого для опухоли онкогена [28]. Наиболее подходящей мишенью являются мутантные онкогены без аномальной экспрессии, так как имеют качественно иную роль, чем гиперэкспрессирующиеся онкогены, что подтверждают особенности мутантного гена *EGFR* в клетках

НМРЛ [29]. В настоящее время современные технологии молекулярной биологии дают возможность определить различия между нормальной тканью и злокачественной опухолью, а также между подтипами злокачественных опухолей в профиле экспрессии генов и белков, что позволяет найти специфические пути онкогенной аддикции в некоторых видах злокачественных клеток.

Как упоминалось выше, в связи с генеральной нестабильностью некоторые опухоли могут «преодолеть» онкогенную аддикцию за счет мутации в других генах и сигнальных путях. Более того, в некоторых случаях инактивация онкогена не приводит к значительной регрессии опухоли, что было показано на мышинной модели MYC-обусловленной аденокарциномы легкого [30]. В связи с этим не всегда для обратного развития злокачественного новообразования достаточно одной лишь инактивации онкогена. В таких случаях на помощь приходит комбинированная терапия. Было широко продемонстрировано, что эффективность таргетных агентов может быть увеличена за счет их сочетания с цитотоксичными препаратами — ингибиторами дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) или ингибиторами репликации хромосом [12]. Подобным образом комбинация бевацизумаба или цетуксимаба с химиотерапевтическими агентами может увеличивать частоту ответа на терапию у пациентов с метастатическим раком толстой кишки или молочной железы соответственно [14, 15].

Все указанные доказательства подтверждают роль онкогенной аддикции в формировании фенотипа опухоли. Знания о данном явлении могут быть использованы для поиска новых таргетных препаратов, молекулярной мишенью которых являются наиболее значимые онкогены.

Список литературы

1. Weinstein I.B., Begemann M., Zhou P., Han E.K. et al. Disorders in cell circuitry associated with multistage carcinogenesis: exploitable targets for cancer prevention and therapy // *Clin. Cancer Res.* 1997. Vol. 3, N 12. Pt 2. P. 2696–2702.
2. Weinstein I.B. Disorders in cell circuitry during multistage carcinogenesis: the role of homeostasis // *Carcinogenesis.* 2000. Vol. 21, N 5. P. 857–864.
3. Weinstein I.B. Cancer. Addiction to oncogenes — the Achilles heel of cancer // *Science.* 2002. Vol. 297, N 5578. P. 63–64.
4. Felsher D.W., Bishop J.M. Reversible tumorigenesis by MYC in hematopoietic lineages // *Mol. Cell.* 1999. Vol. 4, N 2. P. 199–207.
5. Sharma S.V., Settleman J. Oncogene addiction: setting the stage for molecularly targeted cancer therapy // *Genes Dev.* 2007. Vol. 21, N 24. P. 3214–3231.
6. Druker B.J. Inhibition of the Bcr-Abl tyrosine kinase as a therapeutic strategy for CML // *Oncogene.* 2002. Vol. 21, N 56. P. 8541–8546.
7. Demetri G.D., von Mehren M., Blanke C.D., Van den Abbeele A.D. et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347, N 7. P. 472–480.
8. Lynch T.J., Bell D.W., Sordella R., Gurubhagavatula S. et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350, N 21. P. 2129–2139.
9. Shepherd F.A., Rodrigues Pereira J., Ciuleanu T., Tan E.H. et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353, N 2. P. 123–132.
10. Senderowicz A.M., Johnson J.R., Sridhara R., Zimmerman P. et al. Erlotinib/gemcitabine for first-line treatment of locally advanced or metastatic adenocarcinoma of the pancreas // *Oncology (Williston Park).* 2007. Vol. 21, N 14. P. 1696–1706; discussion P. 1699–1706, 1712, 1715.
11. Mellinghoff I.K., Wang M.Y., Vivanco I., Haas-Kogan D.A. et al. Molecular determinants of the response of glioblastomas to EGFR kinase inhibitors // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353, N 19. P. 2012–2024.
12. Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S., Fuchs H. et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for meta-

- static breast cancer that overexpresses HER2 // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344, N 11. P. 783–792.
13. Baselga J., Trigo J.M., Bourhis J., Tortochaux J. et al. Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23, N 24. P. 5568–5577.
 14. Cunningham D., Humblet Y., Siena S., Khayat D. et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 351, N 4. P. 337–345.
 15. Miller K.D., Chap L.I., Holmes F.A., Cobleigh M.A. et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23, N 4. P. 792–799.
 16. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W., Cartwright T. et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350, N 23. P. 2335–2342.
 17. Yang J.C., Haworth L., Sherry R.M., Hwu P. et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349, N 5. P. 427–434.
 18. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C., Haanen J.B. et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363, N 18. P. 1693–1703.
 20. Gorre M.E., Mohammed M., Ellwood K., Hsu N. et al. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCRABL gene mutation or amplification // *Science*. 2001. Vol. 293, N 5531. P. 876–880.
 21. Pao W., Miller V.A., Politi K.A., Riely G.J. et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain // *PLoS Med.* 2005. Vol. 2, N 3. P. e73.
 22. Engelman J.A., Zejnullahu K., Mitsudomi T., Song Y. et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling // *Science*. 2007. Vol. 316, N 5827. P. 1039–1043.
 23. Mellinghoff I.K., Cloughesy T.F., Mischel P.S. PTEN-mediated resistance to epidermal growth factor receptor kinase inhibitors // *Clin. Cancer Res.* 2007. Vol. 13, N 2. Pt 1. P. 378–381.
 24. Kamb A. Consequences of nonadaptive alterations in cancer // *Mol. Biol. Cell.* 2003. Vol. 14, N 6. P. 2201–2205.
 25. Sharma S.V., Settleman J. Oncogenic shock: turning an activated kinase against the tumor cell // *Cell Cycle*. 2006. Vol. 5, N 24. P. 2878–2880.
 26. Kaelin W.G. Jr. The concept of synthetic lethality in the context of anticancer therapy // *Nat. Rev. Cancer*. 2005. Vol. 5, N 9. P. 689–698.
 27. Paddison P.J., Silva J.M., Conklin D.S., Schlachbach M. et al. A resource for large-scale RNA-interference-based screens in mammals // *Nature*. 2004. Vol. 428, N 6981. P. 427–431.
 28. Zhang S.Z., Pan F.Y., Xu J.F., Yuan J. et al. Knockdown of c-Met by adenovirus-delivered small interfering RNA inhibits hepatocellular carcinoma growth in vitro and in vivo // *Mol. Cancer Ther.* 2005. Vol. 4, N 10. P. 1577–1584.
 29. Sordella R., Bell D.W., Haber D.A., Settleman J. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways // *Science*. 2004. Vol. 305, N 5687. P. 1163–1167.
 30. Tran P.T., Fan A.C., Bendapudi P.K., Koh S. et al. Combined Inactivation of MYC and K-Ras oncogenes reverses tumorigenesis in lung adenocarcinomas and lymphomas // *PLoS One*. 2008. Vol. 3, N 5. Article ID e2125.