

ПЛАТИНОВАЯ ПРОБЛЕМА

For an animated version of this graphic visit: go.nature.com/ghn2pe

В большинстве случаев рак яичников трудно поддается лечению потому что опухоль обнаруживают на поздних стадиях, а к стартовой терапии — препаратам на основе платины — развивается резистентность. Новые подходы к терапии обещают преодолеть платиновый барьер.

By David Holmes; illustration by Lucy Reading-Ikkanda.

БОЛЬШАЯ ПРОБЛЕМА, МАЛЫЙ ПРОГРЕСС

НЕСВОВРЕМЕННОСТЬ

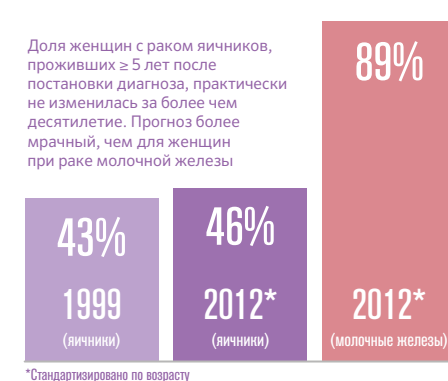
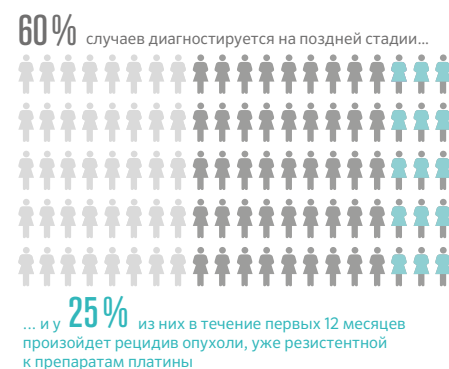
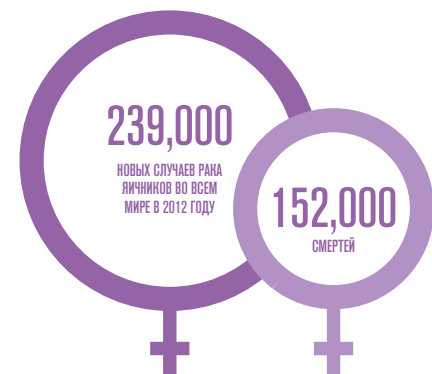
Чем раньше диагностирован рак яичников, тем выше вероятность успешного лечения. Женщины не проходят скрининг, поскольку современные методы недостаточно надежны для прогноза наличия заболевания. Ранние симптомы рака яичников часто путают с синдромом раздраженного кишечника или предменструальным синдромом, поэтому у большинства женщин заболевание диагностируется на поздней стадии.

ДОЛЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

У 60% женщин в США, которым диагностирован рак яичников, заболевание находится на поздней стадии. Изначально, большинство случаев хорошо поддаются лечению комбинацией паклитаксела (цитостатик) и карбоплатина (препарата на основе платины). Однако более чем у половины пациентов в течение 18 месяцев после постановки диагноза наступает рецидив.

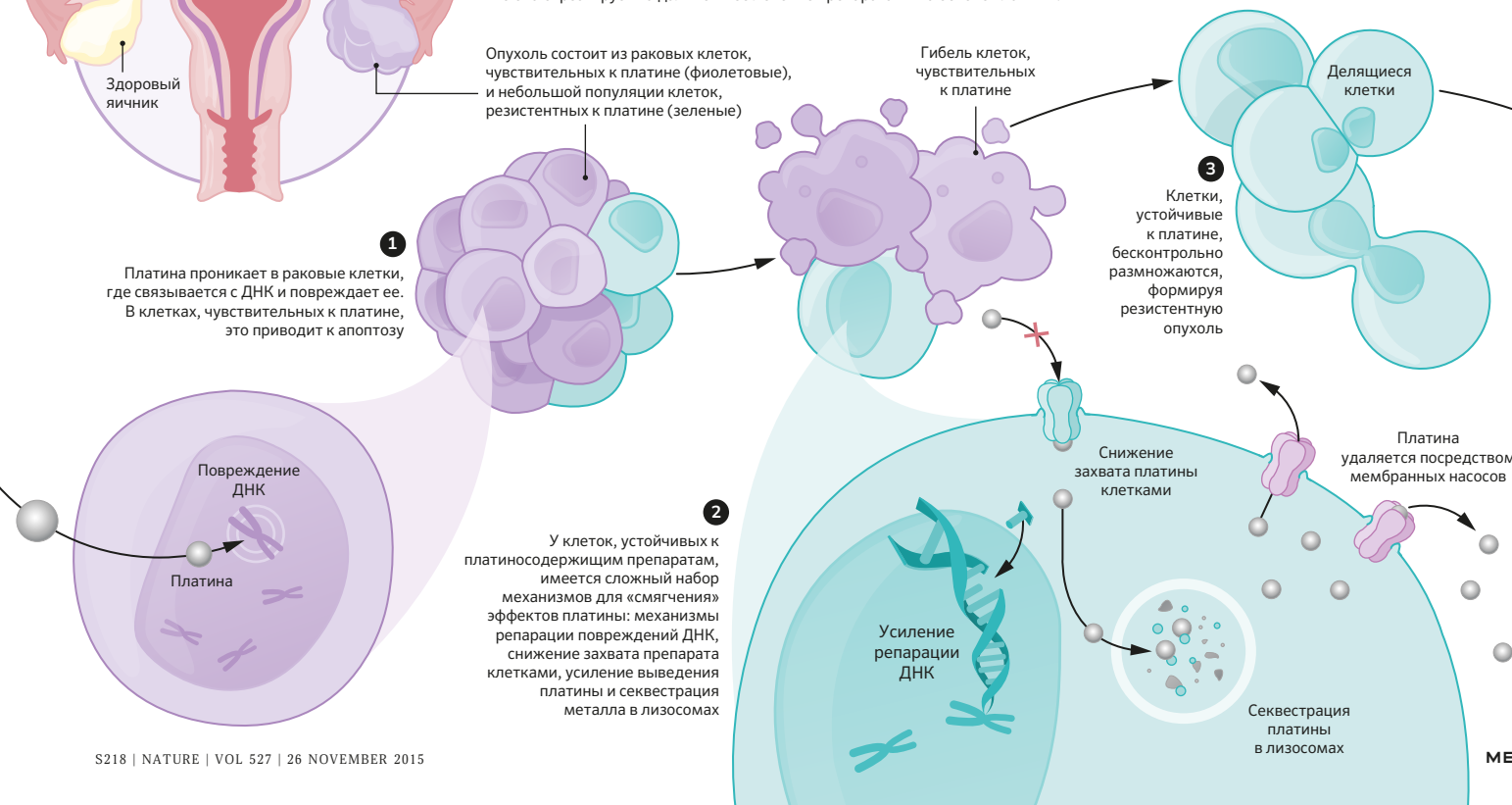
МЕДЛЕННЫЙ ПРОГРЕСС

Постановка диагноза на поздней стадии, высокая частота резистентности к платиносодержащей химиотерапии и небольшое количество альтернативных платиносодержащих препаратов, одобренных к применению, приводят к тому, что пятилетняя выживаемость при раке яичников относительно низкая. Например, в США она составляет всего 45,6%.



КОРНИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Большинство исследователей сходятся во мнении, что, как и при многих видах рака, в опухолях яичников до начала лечения существует небольшая популяция платинорезистентных раковых клеток, которая после гибели чувствительных к платине клеток начинает активно размножаться. Это приводит к повторному росту опухоли и низкой вероятности того, что она отреагирует на дальнейшее лечение препаратами на основе платины.



НОВАЯ ВОЛНА ТЕРАПИИ

От стимуляции иммунной системы на борьбу с опухолями яичников до прекращения кровоснабжения раковой клетки — исследователи проверяют различные способы, чтобы преодолеть резистентность к платиносодержащей химиотерапии.

СПУТАТЬ ВСЕ КАРТЫ

Усиление способов репарации ДНК — один из механизмов, посредством которых раковые клетки сопротивляются воздействию платины. Если бы удалось подавить эту репарацию ДНК, можно было бы повторно sensibilizировать раковые клетки к платине. В настоящее время разрабатывается несколько препаратов, предназначенных именно для этого. Ингибиторы PARP нарушают механизм удаления поврежденных участков ДНК, а препарат трабектедин напрямую связывается с ДНК и повреждает ее. Оба подхода продемонстрировали многообещающие результаты. Препарат толотекан блокирует действие фермента TOP1, который способствует репарации ДНК после повреждений, и уже зарегистрирован для лечения рецидивирующего рака яичников. Однако его влияние на общую выживаемость ограничено.

ИММУНОСТИМУЛЯТОРЫ

Праймирование иммунной системы для распознавания и атаки раковых клеток может быть эффективным способом подавления роста опухолей у людей с рецидивирующим раком яичников. В ходе британского исследования TRIOС изучается, может ли вакцина TroVax, обладающая таким прайминг-эффектом, усилить индивидуальный противораковый иммунный ответ в достаточной степени, чтобы замедлить рост рецидива опухоли яичников и отсрочить необходимость химиотерапии второй линии. В ходе исследования вакцину вводят пациентам с высоким уровнем маркера рецидива рака CA125.

Благодаря вакцине иммунная система высвобождает антитела и Т-клетки для связывания с антигенами на поверхности клетки.

ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Аналогично многим видам рака молочной железы, некоторые клетки рака яичников имеют на своей поверхности рецепторы эстрогена и он им может быть необходим для роста и распространения. Это побудило исследователей протестировать гормональное лечение тамоксифеном, который часто используется для лечения эстроген-рецептор позитивного рака молочной железы, у женщин с раком яичников высокой стадии. Тамоксифен блокирует рецепторы эстрогена внутри клеток, и, как было показано, эффективен у небольшой доли женщин с рецидивирующим раком, не поддающимся лечению химиотерапией. Несколько других гормональных препаратов, таких как летрозол и анастрозол, также проходят клинические испытания или назначаются off-label.

Тамоксифен конкурирует с эстрогеном за связывание с рецепторами, предотвращая стимулированное эстрогеном деление клеток и рост опухоли.

ЗАМОРИТЬ ГОЛОДОМ

Несколько методов лечения проходят клинические испытания, в которых оценивается, может ли блокирование кровоснабжения опухоли замедлить их рецидив. Антитело бевацизумаб ингибирует фактор роста эндотелиоцитов VEGF, задействованного в росте кровеносных сосудов. Препарат уже одобрен FDA и EMA для применения в сочетании с химиотерапией при рецидиве рака яичников, резистентного к препаратам платины. Цедираниб нарушает образование кровеносных сосудов вокруг опухоли, ингибируя сигнальный белок тирозинкиназу. В исследовании ICON6 было показано, как препарат увеличил выживаемость на три месяца по сравнению со стандартным лечением рецидива рака яичников. Несколько других препаратов, блокирующих рост кровеносных сосудов, таких как комбрестатин, пазопаниб и треканиб, также проходят клинические испытания.

Раковые клетки высвобождают VEGF, стимулируя рост кровеносных сосудов вокруг опухоли. Препараты, нарушающие путь сигналинга VEGF, предотвращают образование сосудов и ограничивают рост опухоли.

