

# ПЛАТИНОВАЯ ПРОБЛЕМА



For an animated version of this graphic visit:  
[go.nature.com/ghn2pe](http://go.nature.com/ghn2pe)

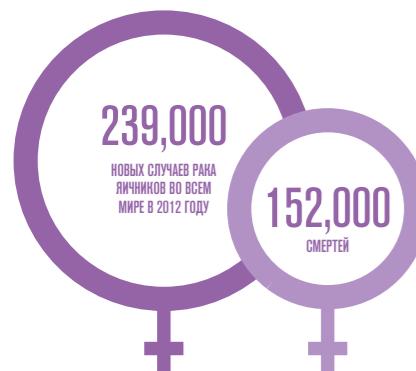
В большинстве случаев рак яичников трудно поддается лечению потому что опухоль обнаруживают на поздних стадиях, а к стартовой терапии — препаратам на основе платины — развивается резистентность. Новые подходы к терапии обещают преодолеть платиновый барьер.

By David Holmes; illustration by Lucy Reading-Ikkanda.

## БОЛЬШАЯ ПРОБЛЕМА, МАЛЫЙ ПРОГРЕСС

### НЕСВОЕВРЕМЕННОСТЬ

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.



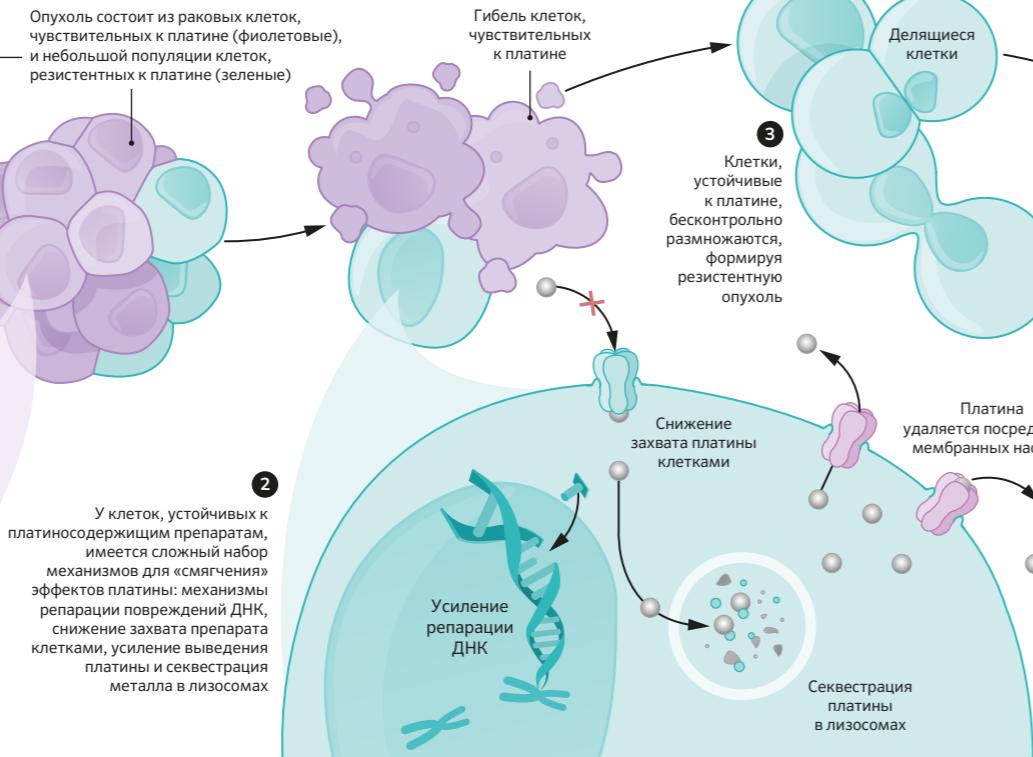
### МЕДЛЕННЫЙ ПРОГРЕСС

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%.

SOURCES: GLOBOCAN; IARC; SEER CANCER.GOV

## 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 сенсибилизировать 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. Препаратор топотекан 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.

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

Повреждение ДНК и нарушение механизмов репарации ДНК приводят к гибели клетки.

Поврежденная ДНК  
Подавление репарации ДНК, опосредованной ферментами PARP или TOP1

SOURCE: CANCERRESEARCHUK.ORG

### ИММУНОСТИМУЛЯТОРЫ

Граймирование иммунной системы для распознавания и атаки раковых клеток может быть эффективным способом подавления роста опухолей у людей с рецидивирующими раком яичников. В ходе британского исследования TRIOCS 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 вакцины вводят пациентам с высоким уровнем маркера рецидива рака CA125.

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

Антитела  
Т-лимфоцит  
Антиген  
Поврежденная ДНК  
Делящиеся 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 показано, эффективен у небольшой доли женщин с рецидивирующим раком, не поддающимся лечению химиотерапией. Несколько других гормональных препаратов, таких как петрозол и анастразол, также проходят клинические испытания или назначаются off-label.

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

Эстроген  
Рецептор эстрогена  
Делящиеся клетки

### ЗАМОРИТЬ ГОЛОДОМ

Несколько методов лечения проходят клинические испытания, в которых оценивается, может ли блокирование кровоснабжения опухолей замедлить их рецидив. Антитело бевасизумаб ингибирует фактор роста 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. Цедирианиб 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 комбратастин, пазопаниб и требананиб, 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.

