57 Протипухлинні лікарські засоби

СТИСЛИЙ ВИКЛАД РОЗДІЛУ

Рак – одна з найбільших проблем фармакології. На ринок було виведено величезну кількість нових лікарських засобів, що частково пояснюється термінальною природою хвороби та бажанням хворого спробувати нове лікування в надії продовжити своє життя. Багато токсичних речовин, пов'язаних з лікуванням раку, переносяться в надії на вилікування. Компанії постійно прагнуть покращити ефективність ліків від раку без збільшення токсичності, що призвело до низки нових протипухлинних методів лікування, які створювалися та вдосконалювалися протягом останніх десятиліть. У цьому розділі описано рак загалом і протипухлинну медикаментозну терапію. Спочатку обговоримо патогенез раку, а потім розглянемо препарати, які можна використовувати для лікування злоякісних захворювань. Нарешті, ми розглянемо, як наші нові знання з біології раку приведуть до розроблення нових методів лікування.

ВСТУП

«Рак» характеризується неконтрольованим розмноженням і поширенням аномальних форм власних клітин організму. У розвинених країнах онкологічні захворювання, як причина смерті, поступаються лише серцево-судинним, і в кожної другої людини, народженої після 1960 року, протягом життя буде діагностована та чи інша форма онкологічного захворювання. За даними Cancer Research UK (2015), у 2014 р. у Великій Британії було зареєстровано понад 356 тис. нових випадків захворювання, а смертність перевищила 163 тис. (у світі – 8,8 млн). Рак є причиною близько 30 % усіх смертей у Великій Британії. Рак легень і кишок є найпоширенішими злоякісними захворюваннями, за якими слідує рак грудної та передміхурової залоз. Статистика більшості інших країн розвиненого світу вказує приблизно на такі самі дані.

Порівнюючи захворюваність на рак за останні 100 років виникає враження, що ця хвороба у розвинених країнах зростає, але це не так. Рак виникає переважно в пізньому віці, і з досягненнями в галузі охорони здоров'я та медичної науки, набагато більше людей зараз доживають до віку, коли злоякісне новоутворення є поширеним явищем[1].

Терміни *«рак»*, *«малігнізація»* та *«злоякісна пухлина»* часто використовуються як синоніми[2]. І доброякісні, і злоякісні пухлини проявляють неконтрольовану проліферацію, але останні відрізняються здатністю до *дедиференціації*, інвазивністю та здатністю метастазувати (поширюватися на інші частини тіла). Поява цих аномальних характеристик відображає змінені моделі експресії генів у ракових клітинах, що є наслідком спадкових або набутих мутацій.

Виділяють три основні підходи до лікування онкологічного захворювання: *хірургічне видалення*, *опромінення* та *медикаментозна терапія* (раніше її часто називали *хіміотерапією*, але зараз вона включає також гормональні та біологічні агенти, як описано далі та у розд. 5 і 36) – відносне значення кожного із цих підходів залежить від захворювання та його стадії. Медикаментозну терапію застосовують самостійно або додатково до інших форм терапії.

Порівняно з бактеріальними захворюваннями, хіміотерапія раку є складною концептуальною проблемою. Мікроорганізми якісно відрізняються від клітин людини (див. розд. 51), але ракові та нормальні клітини настільки схожі в більшості аспектів, що виявити загальні біохімічні відмінності між ними важче. Звичайні *цитотоксичні лікарські засоби* діють на всі клітини та мають невеликий запас вибірковості, щоб бути ефективними протипухлинними засобами. Сфера лікування онкологічних захворювань на сьогодні розширилася, включаючи препарати, які впливають або на гормональну регуляцію росту пухлини, або на дефектний контроль клітинного циклу, що лежать в основі злоякісної пухлини (див. розд. 6, Weinberg et al., 1996; Croce, 2008). Численні біофармацевтичні препарати,

[1] Рак загалом – це хвороба старшого віку, тобто людині потрібно жити досить довго, щоб у клітині накопичилися мутації і створили фенотип раку, який ухиляється від системи імунного нагляду організму. Клінічні онкологи поступово вдосконалюють лікування. Їхня мета полягає в тому, щоб пацієнт залишався живим досить тривалий час, а помер не від раку, а з іншої причини: це і є показником їхнього успіху.

[2] Злоякісні пухлини клітин крові – лімфоми та лейкемії – не є пухлиноутворювальними, і їх не завжди називають раком. Поряд з мієломами, їх зазвичай класифікують як «рак крові». У цьому розділі термін «рак» використовується для охоплення всіх типів злоякісних пухлин.

зокрема моноклональні антитіла (див. розд. 5), а також інші нові імуномодулятори змінили хіміотерапевтичний арсенал.

ПАТОГЕНЕЗ РАКУ

Важливо детальніше розглянути патобіологію і зрозуміти, як можуть діяти протипухлинні препарати та як їх покращити в майбутньому.

Ракові клітини виявляють різною мірою чотири ознаки, що відрізняють їх від нормальних клітин. Це:

- *Неконтрольоване поширення*
- *Дедиференціація та втрата функцій*
- *Інвазивність*
- *Метастазування*

ГЕНЕЗ РАКОВОЇ КЛІТИНИ

Звичайна клітина перетворюється на ракову через одну або, що частіше, кілька мутацій у її ДНК. Вони можуть передаватися у спадок або набуватися, зазвичай через вплив вірусів або *канцерогенів* (наприклад, тютюнові вироби, ультрафіолетове випромінювання, азбест). Хорошим прикладом є рак грудної залози. Жінки, які успадковують єдину дефектну копію одного з генів супресорів пухлин *BRCA1* та *BRCA2*, мають значно вищий *ризик* розвитку раку грудної залози. Однак канцерогенез – це складний багатоступінчастий процес, який зазвичай включає більш ніж одну генетичну заміну, а також інші *епігенетичні* фактори (гормональні, ко-канцерогенні та ефекти промотора пухлини – див. далі), які самі по собі не спричиняють розвиток раку, але збільшують *імовірність* того, що генетична мутація врешті-решт призведе до раку. Ці мутації накопичуються і зумовлюють *«геномну нестабільність»*, що є відмінною рисою канцерогенезу.

Виділяють дві основні категорії відповідних генетичних змін:

1. Активація *протоонкогенів* до *онкогенів*. Протоонкогени – це гени, які в нормі контролюють поділ клітин, апоптоз та диференціювання (див. розд. 6), але віруси або канцерогени можуть перетворювати їх в онкогени, що індукують злоякісні зміни.
2. Інактивація *генів-супресорів пухлини*. Нормальні клітини містять гени, які пригнічують злоякісні зміни – так звані гени-супресори пухлин (*антионкогени*). Унаслідок мутації цих генів зазвичай виникають різні види раку. Втрата функції генів-супресорів пухлини може стати критичною подією канцерогенезу.

Виявлено близько 30 генів-супресорів пухлин та 100 домінантних онкогенів. Зміни, що призводять до розвитку злоякісної пухлини, є наслідком точкових мутацій, ампліфікації генів або хромосомної транслокації (див. Hanahan & Weinberg, 2011).

ОСОБЛИВІ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАКОВИХ КЛІТИН

НЕКОНТРОЛЬОВАНА ПРОЛІФЕРАЦІЯ

Не правильно вважати, що ракові клітини розмножуються швидше, ніж нормальні клітини. Багато здорових клітин у кістковому мозку та епітелії травного тракту зазнають безперервного швидкого поділу. Деякі ракові клітини розмножуються повільно (наприклад ті, що в пухлинах плазматичних клітин), а деякі набагато швидше (наприклад клітини *лімфоми Беркітта*). Суттєвою проблемою є те, що ракові клітини *«вирвалися» з механізмів, які нормально регулюють поділ клітин і ріст тканин; нормальні гальма поділу клітин, наявні у здоровій клітині, були пошкоджені.* Саме це, а не швидкість їх проліферації, відрізняє їх від нормальних клітин.

Які зміни призводять до неконтрольованого розмноження пухлинних клітин? Інактивація генів-супресорів пухлини або трансформація протоонкогенів в онкогени може сприяти автономії росту клітини і, отже, призвести до неконтрольованої проліферації, спричиняючи зміни в клітинних системах (рис. 57.1), зокрема:

- *факторів росту*, їх рецепторів та сигнальних шляхів;
- *перетворювачів клітинного циклу*, наприклад циклінів, циклінзалежних кіназ (cdks) або cdk-інгібіторів;
- в *апоптотичному механізмі*, який зазвичай утилізує аномальні клітини;
- в *експресії теломерази*;
- в *місцевому кровопостачанні* внаслідок пухлинно-спрямованого ангіогенезу.

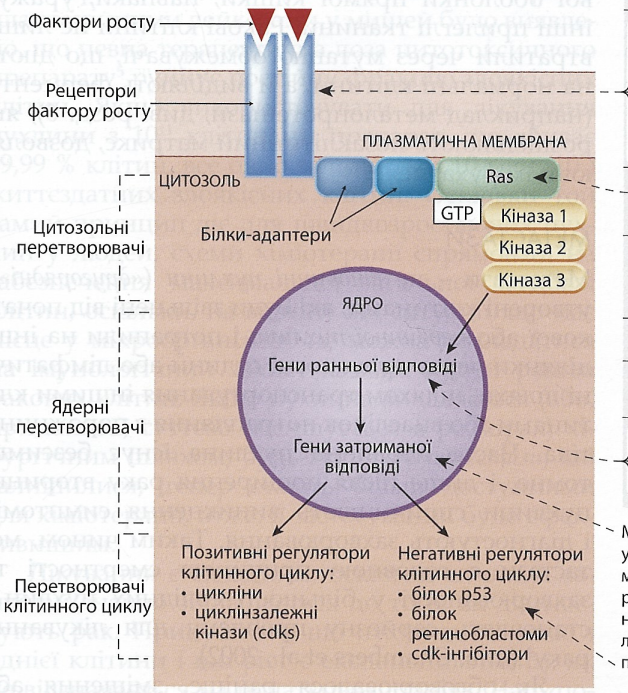
Потенційно всі гени, що кодують вищезазначені компоненти, можна розглядати як онкогени або гени-супресори пухлин (рис. 57.2), хоча не всі однаково схильні до злоякісної трансформації, і злоякісна трансформація кількох компонентів необхідна для розвитку раку.

Стійкість до апоптозу

Апоптоз – це запрограмована загибель клітин (розд. 6), а мутації в антиапоптотичних генах зазвичай є передумовою раку; дійсно, стійкість до апоптозу є характерною рисою злоякісного захворювання. Це може бути зумовлено інактивацією проапоптичних факторів або активацією антиапоптичних факторів.

Експресія теломерази

Теломери – це спеціалізовані структури, які закривають кінці хромосом, як маленькі металеві трубки на кінці шнурків, захищаючи їх від деградації, перебудови та злиття з іншими хромосомами. Крім того, ДНК-полімераза не може легко дублювати останні кілька нуклеотидів на кінцях ДНК, а теломери запобігають втраті цих «кінцевих» генів. З кожним раундом поділу клітини частина теломери розмивається, так що з часом вона



Прото-онкогени	Протоонкогенні продукти	Онкологічні захворювання	Протипухлинні лікарські засоби
Гени факторів росту, наприклад IGF	Фактори росту, наприклад IGF	Рак передміхурової залози, грудної залози, колоректальний рак тощо	Проводяться дослідження
Ген рецепторів EGF (наприклад *c-erbB*)	Her2* (рецептор терозинкінази)	Рак грудної залози	Пригнічується **трастузумабом** (герцептином)
Ген PDGF (*c-sis*)	PDGF (рецептор тирозинкінази)	Хронічна мієлоїдна лейкемія	Пригнічується **іматинібом** (глівеком)
c-ras	Ras білки	30 % всіх пухлин	Інгібітори Ras на стадії клінічних досліджень
abl	Abl тирозинкіназа (цитоплазматична)	Хронічна мієлоїдна лейкемія	Пригнічується **іматинібом** (глівеком)
c-src	Цитоплазматична тирозинкіназа	Рак грудної залози, підшлункової залози, кісток	Проводяться дослідження
JAK, Lck гени		Лейкемії	
c-jun/*c-fos*	Фактори транскрипції (Jun, Fos, Myc)	Колоректальний рак	
c-myc		Рак легень, нервової тканин	

Мутація ядерних протоонкогенів уповільненої реакції... може змінювати експресію регуляторів клітинного циклу, наприклад понад 50 % пухлин людини мають мутації гена-супресора пухлини, який кодує білок p53

Рис. 57.1 Шляхи трансдукції сигналу, ініційовані факторами росту та їх зв'язок із розвитком раку. Кілька прикладів протоонкогенів та продуктів, які вони кодують, наведені в таблиці з прикладами ракових захворювань, що пов'язані з їх перетворенням на онкогени. Багато рецепторів фактора росту є рецепторними тирозинкіназами, цитозольними перетворювачами, включаючи адапторні білки, які зв'язуються з фосфорильованими залишками тирозину в рецепторах. Білки Ras – це білки, що зв'язують гуанінові нуклеотиди, і мають ГТФазну дію; зменшення дії ГТФази означає, що Ras залишається активованим. *EGF* – епідермальний фактор росту; *IGF* – інсуліноподібний фактор росту; *PDGF* – фактор росту, що походить від тромбоцитів.
Her2 також називають *her2/neu*

стає нефункціональною. У цей момент реплікація ДНК припиняється, і клітина старішає[3].

Здорові стовбурові клітини експресують *теломеразу, кінцевий фермент трансферазу*, який підтримує і подовжує кінці теломер. Хоча він відсутній у більшості повністю диференційованих соматичних клітин, близько 95 % злоякісних пухлин пізньої стадії експресують ферменти теломерази, щоб безперервно перебудовувати кінець теломер і розширювати здатність клітини до реплікації, тим самим подовжуючи кінці теломер і ефективно викликаючи «безсмертя» ракових клітин (див. Buys, 2000; Keith et al., 2004).

Контроль кровоносних судин, пов'язаних з пухлиною

Вищеописані фактори призводять до неконтрольованого розмноження окремих ракових клітин, але інші фактори, зокрема кровопостачання, визначають фактичний ріст твердої пухлини. Пухлини діаметром 1–2 мм можуть отримувати поживні речовини шляхом дифузії, але їх подальше збільшення потребує *ангіогенезу*, розвитку нових кровоносних судин у відповідь на фактори росту, вироблені безпосередньо пухлиною, яка росте (див. Griffioen & Molema, 2000).

ДЕДИФЕРЕНЦІАЦІЯ І ВТРАТА ФУНКЦІЇ

Розмноження нормальних клітин у тканині починається з поділу недиференційованих стовбурових клітин, що дає початок двом *дочірнім клітинам*, одна з яких диференціюється, перетворюючись на зрілу неділиму клітину, готову

[3] Розмиті теломери перестають сигналізувати клітині, щоб припинити їх реплікацію назавжди, тому в людей обмежений термін життя. Ракові клітини, однак, експресують теломерази, щоб постійно накопичувати кінець теломер, і втрачають цей сигнал «кінцевої реплікації», спрямований на обмеження терміну їх життя – деякі лінії ракових клітин розмножуються в лабораторії протягом багатьох десятиліть. Уся вага окремої пухлинної лінії, вирощеної у всіх лабораторіях світу, означає, що вихідна одинична ракова клітина зараз накопичила багато тонн загалом і стала набагато важче, ніж окрема пухлина, з якої вона була отримана. Можливо, пацієнти уже розклалися у могилі, але їх ракові клітини йдуть далі – теоретично завжди!

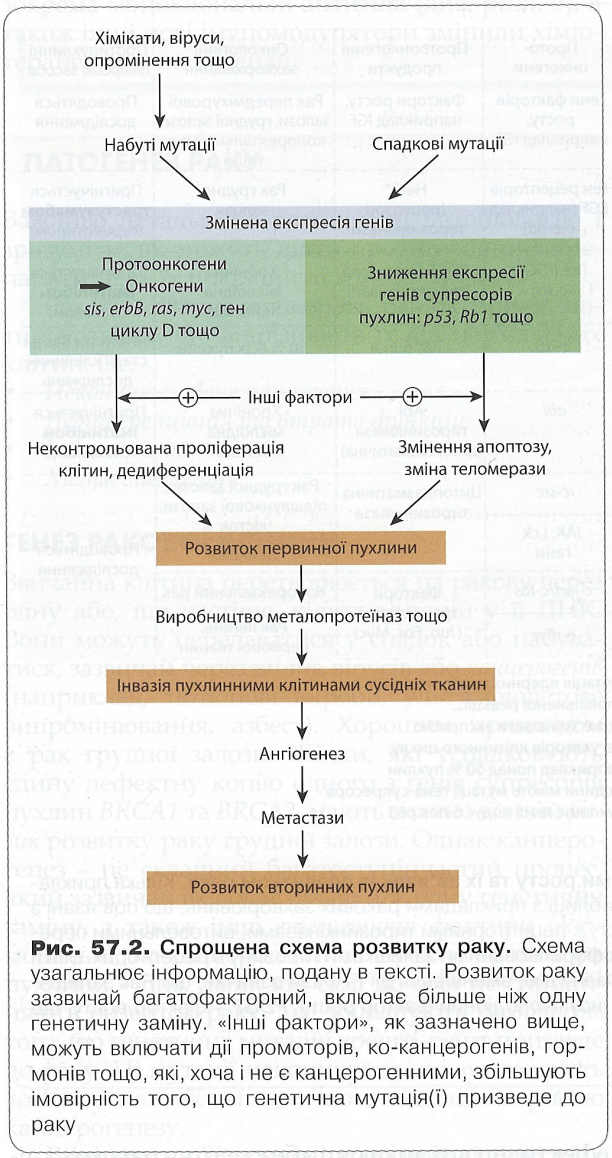


Рис. 57.2. Спрощена схема розвитку раку. Схема узагальнює інформацію, подану в тексті. Розвиток раку зазвичай багатофакторний, включає більше ніж одну генетичну заміну. «Інші фактори», як зазначено вище, можуть включати дії промоторів, ко-канцерогенів, гормонів тощо, які, хоча і не є канцерогенними, збільшують імовірність того, що генетична мутація(ї) призведе до раку

виконувати функції, що відповідають цій диференційованій тканині. Однією з основних особливостей ракових клітин є те, що вони різною мірою дедиференціюються. Загалом у разі погано диференційованого раку відзначають гірший прогноз, ніж у разі добре диференційованого.

ІНВАЗИВНІСТЬ

Нормальні клітини, крім клітин крові та лімфоїдних тканин, зазвичай не виходять за межі тканини, з якої вони походять. Це пояснюється тим, що під час диференціації та росту тканин чи органів вони виробляють певні просторові зв'язки між собою. Ці відношення підтримуються різними тканинними факторами виживання, які запобігають апоптозу (див. розд. 6). Отже, будь-які клітини, які випадково «втекли», втрачають ці сигнали виживання і гинуть. Наприклад, незважаючи на те що клітини нормального слизового епітелію прямої кишки безперервно розмножуються під час розвитку слизової оболонки, вони залишаються у вигляді епітелію слизової оболонки. Рак слизової оболонки прямої кишки, навпаки, уражує інші прилеглі тканини. Ракові клітини не лише втратили через мутацію обмежувачі, що діють на нормальні клітини, а й виділяють ферменти (наприклад металопротеїнази; див. розд. 6), які розщеплюють позаклітинний матрикс, дозволяючи їм рухатися.

МЕТАСТАЗИ

Метастази – це *вторинні пухлини* («*другорядні*»), утворені клітинами, які були звільнені від початкової або *первинної пухлини* і потрапили на інші ділянки через кровоносні судини або лімфатичні шляхи, шляхом транспортування іншими клітинами або внаслідок потрапляння в порожнини тіла. Часто первинна пухлина існує безсимптомно, і лише після поширення раку вторинні пухлини спричиняють виникнення симптомів і діагностують захворювання. Таким чином, метастази є головною причиною смертності та захворюваності у більшості солідних пухлин і становлять серйозну проблему для лікування раку[4] (див. Chambers et al., 2002).

Як обговорювалося раніше, зміщення або анормальна міграція нормальних клітин призведе до запрограмованої загибелі клітин у результаті відміни необхідних антиапоптичних факторів. Ракові клітини, які метастазують, зазнали низки генетичних змін, які змінюють їх реакцію на регуляторні чинники, що контролюють клітинну архітектуру нормальних тканин. Це дає їм змогу утвердитися «екстериторіально». Індукований пухлиною ріст нових кровоносних судин локально сприяє метастазуванню.

Вторинні пухлини в деяких тканинах трапляються частіше, ніж в інших. Наприклад, метастази раку грудної залози часто виявляються в мозку, легенях, кістках та печінці. Причиною цього є те, що ракові клітини грудної залози експресують на своїх поверхнях рецептори хемокіну, такі як CXCR4 (див. розд. 19), а хемокіни, які розпізнають ці рецептори, експресуються на високому рівні саме в цих тканинах (а не, наприклад, в нирках), що сприяє вибірковому накопиченню клітин у цих місцях, що забезпечує нішу мікросередовища для їх існування та розвитку. Так само рак легень найчастіше поширюється у мозок, кістки й надниркові залози; злоякісна меланома – у головний мозок; колоректальні та яєчникові пухлини – у печінку, рак підшлункової залози, як правило, у печінку та легені.

[4] Хоча це не загальноприйнято, є теорія, що збереження цілісності первинної пухлини та припинення її поширення подовжить життя хворим на рак. Може здатися дивним: оберігати пухлину, щоб запобігти метастазуванню.

ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ЦИТОТОКСИЧНОСТІ ПРЕПАРАТІВ ПРОТИ РАКУ

В експериментах із швидко зростаючими трансплантаційними лейкозами у мишей було виявлено, що певна терапевтична доза цитотоксичного препарату[5] руйнує постійну фракцію злоякісних клітин. Якщо використовувати для лікування пухлини з 10^{11} клітинами препарат, що вбиває 99,99 % клітин, все одно залишиться 10 млн (10^7) життєздатних злоякісних клітин. Оскільки той самий принцип діє для швидкозростаючих пухлин у людей, схеми хіміотерапії спрямовані на забезпечення максимальної загальної загибелі клітин, оскільки, на відміну від ситуації, що має місце у мікроорганізмів, не можна покладатися на імунологічний захист хазяїна проти решти ракових клітин. Якщо пухлина видаляється (або, принаймні, суттєво зменшується в розмірах) хірургічним шляхом, будь-які *мікрометастази*, які залишилися, тепер стають більш доступними для хіміотерапії, отже, її застосування буде ефективнішим.

Лікування є складним, оскільки пухлина зазвичай значно збільшується до того, як діагностують рак. Припустимо, що пухлина виникає з однієї клітини і що ріст є експоненціальним, як це відзначається на початкових стадіях. Час «подвоєння» варіює: при лімфомі Беркітта близько 24 год, у разі деяких лейкозів – 2 тиж. і у випадку раку грудної залози – 3 міс. Для отримання клітинної маси діаметром 2 см, що містить 10^9 клітин, знадобиться близько 30 подвоєнь. Таку пухлину діагностують під час дослідження, хоча вона легко може залишитися непоміченою. При наступних десяти подвоєннях утворилось би 10^{12} клітин, і якби це було одне тверде тіло, воно б у діаметрі досягало приблизно 20 см, і ця пухлина була б смертельною.

Однак безперервного експоненціального зростання такого роду зазвичай не відбувається. У разі більшості солідних пухлин, на відміну від *лейкозів* (пухлин лейкоцитів), швидкість зростання зменшується у міру зростання новоутворення. Частково це відбувається тому, що пухлина переростає її власне кровопостачання, а частково тому, що не всі клітини безперервно розмножуються. Клітини солідної пухлини можна розглядати як такі, що належать до трьох компартментів:

1. *Компартмент А*, складається з клітин, які діляться і постійно перебувають у клітинному циклі.
2. *Компартмент В* складається з клітин у стані спокою (фаза G_0), які, хоч і не діляться, але потенційно можуть це робити.
3. *Компартмент С* складається з клітин, які більше не здатні ділитися, але зумовлюють збільшення об'єму пухлини.

Лише клітини в *компартменті А*, які становлять лише 5 % деяких солідних пухлин, сприйнятливі до основних цитотоксичних препаратів. Клітини в *компартменті С* не становлять проблеми, але наявність *компартменту В* ускладнює хіміотерапію раку, оскільки ці клітини не дуже чутливі до цитотоксичних препаратів і можуть повторно потрапляти у *компартмент А* після хіміотерапії.

Доброякісні пухлини все ще можуть рости (часто повільніше), але зазвичай не здатні метастазувати і поширюватися, і тому вважаються набагато менш небезпечними для людини. Одним із прикладів такого є базаліома (базальноклітинний рак) – рак шкіри, який продовжує поширюватися, але не дає метастазів; на відміну від злоякісного меланомного раку шкіри, який легко метастазує і загрожує критичним органам, таким як мозок. Базаліома може трансформуватися з доброякісної форми в злоякісну. І навпаки, злоякісні пухлини можуть старіти і ставати доброякісними. У будь-якому випадку, завжди доцільно видаляти доброякісні пухлини, якщо вони можуть перерости в злоякісну форму й отримати потенціал для метастазування.

Більшість сучасних протипухлинних препаратів, особливо цитотоксичні, впливають лише на один характерний аспект біології ракових клітин – поділ клітин, але не чинять специфічний гальмівний вплив на інвазивність, втрату диференціації або схильність до метастазування. У багатьох випадках антипроліферативна дія є результатом дії під час S-фази клітинного циклу, і внаслідок цього пошкодження ДНК ініціюється апоптоз. Крім того, оскільки їх основною метою є поділ клітин, вони впливатимуть на всі нормальні тканини, що швидко діляться, і тому найімовірніше спричинятимуть такі загальні токсичні ефекти:

- *токсичність щодо кісткового мозку* (мієлосупресія) зі зменшенням вироблення лейкоцитів і зниженням стійкості до інфекцій;
- *порушення загоєння ран*;
- *випадання волосся* (алопеція);
- ущільнення *епітелію травного тракту* (включаючи слизову оболонку порожнини рота);
- *пригнічення росту* в дітей;
- *безпліддя*;
- *тератогенність*;
- *канцерогенність* – багато цитотоксичних препаратів є мутагенами.

Швидке руйнування клітин зумовлює широкий пуриновий катаболізм, а урати можуть осідати в ниркових канальцях та спричинити пошкодження нирок. Окрім специфічних токсичних ефектів, пов'язаних з окремими препаратами, практично всі цитотоксичні препарати спричиняють сильну нудоту та блювання – «вбудова-

[5] Термін «*цитотоксичний препарат*» поширюється на будь-які лікарські засоби, які можуть пошкодити або вбити клітини. На практиці термін використовують більш обмежено для позначення препаратів, які гальмують поділ клітин і тому потенційно ефективні при хіміотерапії раку.

ний стримувальний фактор», який сьогодні, на щастя, значною мірою подоланий сучасною профілактикою проти блювання (розд. 31).

Цитотоксичні препарати разом з оперативним втручанням та променевою терапією залишаються основою лікування раку, але сучасне лікування, спрямоване на конкретні порушення контролю клітинного циклу, що характеризують ракові клітини, а також на збільшення їх чутливості до імунологічних факторів захисту набуває все більшого значення. До новітніх засобів належать антагоністи гормонів, інгібітори кінази та моноклональні антитіла – препарати, що не є цитотоксичними у загальноприйнятому розумінні і мають різний спектр побічних ефектів. Їх застосування прогнозує значний зсув у фармакологічних підходах до лікування раку. Часто ці нові види терапії орієнтовані на геномний профіль раку, зокрема таргетна терапія – принцип, який впроваджується для більшості лікарських засобів, що спрямовані на лікування раку.

ПРЕПАРАТИ ПРОТИ РАКУ

Основні протипухлинні препарати поділяють на такі загальні категорії:

- *Цитотоксичні препарати*. До них належать:
  - *алкілувальні препарати* та споріднені сполуки, які діють шляхом утворення ковалентних зв'язків з ДНК і тим самим перешкоджають реплікації;
  - *антиметаболіти*, які блокують або порушують один чи кілька метаболічних шляхів, що беруть участь у синтезі ДНК;
  - *цитотоксичні антибіотики*, тобто речовини мікробного походження, що перешкоджають поділу клітин ссавців;
  - *рослинні похідні* (наприклад, алкалоїди барвінку, таксани, камптотецини): більшість з них специфічно впливають на функцію мікротрубочок і, отже, утворення мітотичного веретена.
- *Гормони*, особливо стероїди та їх антагоністи (розд. 34 та 36).
- *Інгібітори протеїнкінази*, які пригнічують передачу рецепторного сигналу фактора росту (див. Krause & van Etten, 2005) та інші непроліферативні ефекти тирозинкінази, такі як адгезія клітин.
- *Моноклональні антитіла*.
- *Різні агенти*.

Спеціаліст, який клінічно застосовує протипухлинні препарати, обирає відповідні для пацієнта схеми терапії з метою лікування, подовження життя або надання паліативної допомоги[6]. Для цього у Великій Британії доступно понад 80 препаратів, і вони часто використовуються в комплексі. Основні протипухлинні лікарські засоби наведені в табл. 57.1. Ми обмежимось обговоренням механізмів дії на загальних прикладах з кожної групи. У підручнику Airley (2009) подається детальна інформація.

Патогенез раку та хіміотерапія раку: загальні принципи

- Рак виникає внаслідок низки генетичних та епігенетичних змін, основними генетичними ураженнями яких є:
  - інактивація генів супресорів пухлини;
  - активація онкогенів (мутація нормальних генів, що контролюють поділ клітин та інші процеси).
- Ракові клітини відрізняються від нормальних клітин за 4 характерними ознаками:
  - неконтрольоване поширення;
  - втрата функцій через відсутність здатності диференціювати;
  - інвазивність;
  - здатність до метастазування.
- Ракові клітини часто мають неконтрольоване розмноження через зміни:
  - факторів росту та/або їх рецепторів;
  - внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, особливо тих, що контролюють клітинний цикл та апоптоз;
  - в експресії теломерази.
- Проліферацію може підтримувати пухлинний ангіогенез.
- Більшість протипухлинних препаратів є антипроліферативними – пошкоджують ДНК і тим самим ініціюють апоптоз. Вони також впливають на нормальні клітини, що швидко діляться, і, ймовірно, пригнічують функцію кісткового мозку, погіршують загоєння ран і сповільнюють ріст. Більшість препаратів спричиняють нудоту, блювання, безпліддя, втрату волосся й тератогенність.

АЛКІЛУВАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ ТА СПОРІДНЕНІ СПОЛУКИ

Алкілувальні препарати та споріднені сполуки містять хімічні групи, які можуть утворювати ковалентні зв'язки з певними нуклеофільними речовинами в клітині (наприклад з ДНК). Щодо алкілувальних препаратів, першим кроком є утворення *іона вуглецю* – атому вуглецю, що містить лише 6 електронів у своїй зовнішній оболонці. Такі іони мають високу реакційну здатність і реагують миттєво з донором електронів, таким як амін, гідроксильна або сульфгідрильна група. Більшість цитотоксичних протиракових антиалкілувальних препаратів є *біфункціональними*, тобто вони мають дві алкілувальні групи (рис. 57.3).

▼ Азот у положенні 7 (N7) гуаніну, будучи сильно нуклеофільним, є, ймовірно, основною молекулярною мішенню для алкілування в ДНК (див. рис. 57.3),

[6] Багато протипухлинних препаратів токсичні. «Щоб бути онкологом, – прокоментував один практик, – потрібно більше ненавидіти рак, ніж людина любить життя».

Таблиця 57.1 Огляд протипухлинних лікарських засобів

Тип	Група	Приклади	Основний механізм
Алкілувальні та споріднені агенти	Азотисті іприти	Бендамустин, хлорамбуцил, циклофосфамід, естрамустин[a], іфосфамід, мелфалан	Внутрішньосферичне зшивання ДНК
	Похідні нітрозосечовини	Кармустин, ломустин	
	Сполуки платини	Карбоплатин, цисплатин, оксаліплатин	
	Інші	Бусульфан, дакарбазин, гідроксикарбамід, мітобронітол, прокарбазин треосульфан, тіотепа, темозоломід	
Антиметаболіти	Антагоністи фолієвої кислоти	Метотрексат, пеметрексед, ралтритрексед	Блокування синтезу ДНК та/або РНК
	Піримідинового шляху	Азацитидин, капецитабін, цитарабін, децитабін, фторурацил гемцитабін, тегафур	
	Пуринового шляху	Кладрибін, клофарабін, флударабін, меркаптопурин, неларабін, пентостатин, тіогуанін	
Цитотоксичні антибіотики	Антрацикліни	(Амсакрин), даунорубіцин, доксорубіцин, епірубіцин, ідарубіцин (мітоксантрон)	Множинні ефекти на синтез ДНК/РНК та дію топоізомерази
	Інші	Блеоміцин, дактиноміцин, мітоміцин, трабектедин	
Похідні рослин та подібні компоненти	Таксани	Кабазитаксел, доцетаксел, паклітаксел	Збірка мікротрубочок; запобігає утворенню веретена
	Алкалоїди барвінку	Вінбластин, вінкристин, віндезин, вінфлунін, вінорелбін (ерибулін)	
	Кампотецини	Іринотекан, топотекан	Інгібування топоізомерази
	Інші	Етопозид	
Гормони/ антагоністи	Гормони/аналоги	Бусерелін, діетилстильбоестрол, етинілестрадіол, гозерелін, гістрелін, ланреотид, лейпрорелін, медроксипрогестерон, мегестерол, норгістерон, трипторелін, октреотид, пастереотид	Дія як фізіологічних агоністів, антагоністів або інгібіторів синтезу гормонів порушує гормон-залежний ріст пухлини
	Антагоністи	Бікалутамід, ципротерон, дегарелікс, флутамід, фульвестрант, мітотан, тамоксифен, тореміфен	
	Інгібітори ароматази	Анастрозол, екземестан, летрозол	
Протеїн-кіназні інгібітори	Інгібітори тирозинкінази або інших кіназ	Акалабрутиніб, акситиніб, кризотиніб, дазатиніб, ерлотиніб, гефітиніб, ібрутиніб, іматиніб, лапатиніб, нілотиніб, пазопаніб, понатиніб, руксолітиніб, сунітиніб, вандетаніб, вемурафеніб	Інгібування кіназ, що беруть участь у трансдукції рецептора фактора росту
	Інгібітори панкінази	Еверолімус, сорафеніб, темсиролімус	
Моноклональні антитіла	Анти-EGF, EGF-2	Панітумумаб, трастузумаб	Блокує проліферацію клітин
	Анти-CD20/CD30/ CD52	Брентуксимаб, офатумумаб, ритуксимаб	Інгібування поширення лімфоцитів
	Анти-CD3/EpCAM	Катумаксомаб	Зв'язує молекули адгезії, сприяє знищенню клітин
	Анти-PD-1/PD-L1 фбо CTLA4	Ніволумаб, пембролізумаб, атезолізумаб, іпілімумаб	Інгібітори імунних контрольних точок, які запобігають пригніченню імунних клітин
	Анти-VEGF	Бевацизумаб	Запобігає ангіогенезу
Інші	Антагоніст ретиноїдного рецептора X	Бексаротен	Пригнічує проліферацію клітин і диференціацію
	Інгібітор протеасом	Бортезоміб	Активація запрограмованої загибелі клітин
	Білки	Кристантаспаза	Виснажує аспарагін
	Фотоактивовані цитотоксики	Порфімер, темопорфін	Накопичуються в клітинах і вбивають їх при активації світлом

[a] Поєднання естрогену та хлорметину. Препарати в дужках чинять подібну фармакологічну дію, але не обов'язково хімічно пов'язані.

CD – кластер диференціації; *EGF* – епідермальний фактор росту; *EpCAM* – молекула адгезії епітеліальних клітин; *PD* – запрограмований білок загибелі клітин; *VEGF* – фактор росту судинного ендотелію

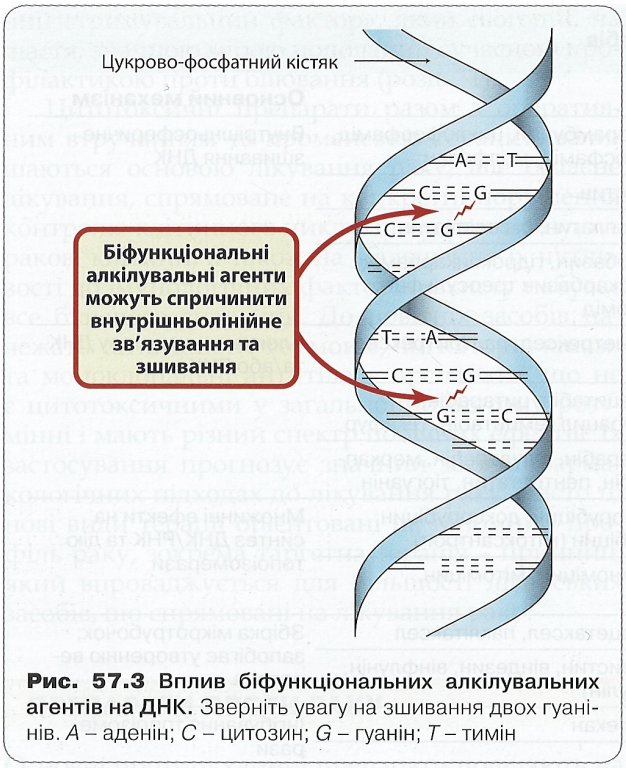


Рис. 57.3 Вплив біфункціональних алкілувальних агентів на ДНК. Зверніть увагу на зшивання двох гуанінів. *A* – аденін; *C* – цитозин; *G* – гуанін; *T* – тимін

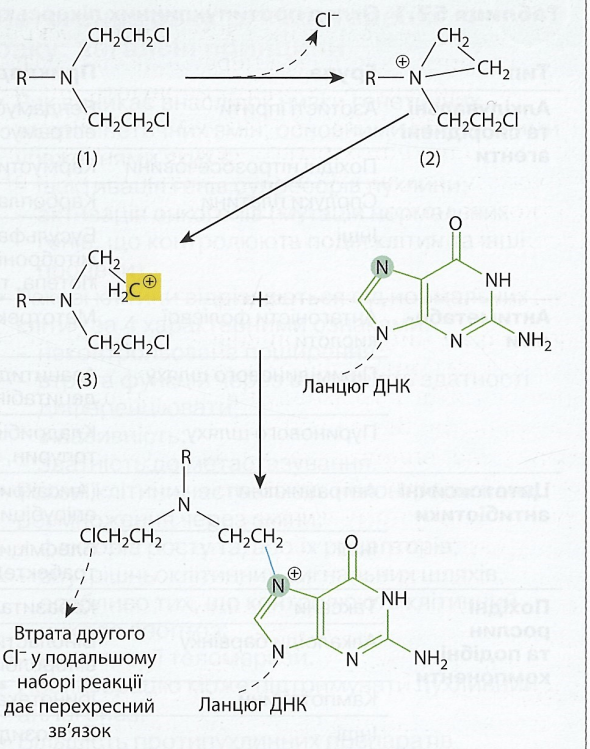


Рис. 57.4 Приклад алкілування та зшивання ДНК за допомогою азотного іприту. Бі(хлоретил)амін (*1*) зазнає внутрішньомолекулярної циклізації, утворюючи нестійкий етиленімоній-катіон (*2*) і Cl^-, який вивільняється, третинний амін перетворюється на четвертинне з'єднання амонію. Розкривається напружене кільце проміжного продукту з етиленового імонію для утворення реакційноздатного іона карбонію (*у жовтому блоці*) (*3*), який реагує негайно з N7 гуаніну (*у зеленому колі*), даючи *7-алкілгуанін (зв'язок показаний синім кольором)*, N7 перетворюється на четвертинний амонійний азот. Тоді ці реакції повторюються з іншим $–CH_2CH_2Cl$, щоб отримати зшивання

хоча на N1 та N3 аденіну та N3 цитозину також може зумовити. Біфункціональний агент, реагуючи з двома групами, може зумовити внутрішнє або міжланцюгове зшивання. Це заважає не лише транскрипції, а й реплікації ДНК, що, ймовірно, є критичним ефектом протипухлинних алкілувальних агентів.

Усі алкілувальні препарати пригнічують функцію кісткового мозку і спричиняють випадіння волосся та діарею. Депресія гаметогенезу призводить до безпліддя й збільшує ризик вторинних злоякісних утворень, що виникають у разі тривалого застосування.

Алкілувальні препарати є одними з найпоширеніших з усіх протипухлинних препаратів. У цьому розділі розглянуто деякі з них.

Азотні іприти

Азотні іприти належать до «іприту» періоду Першої світової війни[7], їх основна формула (R-*N*-*біс*-[2-хлоретил]) показана на рис. 57.4. В організмі кожний 2-хлоретиловий бічний ланцюг зазнає внутрішньомолекулярної циклізації з вивільненням Cl^-. Високоефективне похідне *етиленімонію*, утворене таким чином, може взаємодіяти з ДНК (див. рис. 57.3 та 57.4) та іншими молекулами.

Циклофосфамід, імовірно, найчастіше використовується як алкілувальний препарат. Він неактивний, поки не метаболізується в печінці оксидазами змішаної функції P450 (див. розд. 10). Препарат справляє виражений вплив на лімфоцити, а також може використовуватися як імуносупресор (див. розд. 27). Його вживають перорально або вводять внутрішньовенно. Важливими токсичними ефектами є нудота та блювання, пригнічення функції кісткового мозку та геморагічний цистит. Цей останній ефект (який також виникає у спорідненого препарату **іфосфаміду**) викликається метаболітом акролеїном і може бути зменшений шляхом збільшення споживання рідини та введення сполук, які є донорами сульфгідрилу, таких як **N-ацетилцистеїн** або **месна** (натрій-2-меркаптоетан сульфонат). Ці агенти реагують з акролеїном, утворюючи нетоксичну сполуку. (Див. також розд. 10 та 58.)

▼ Інші азотні іприти, що використовуються, включають **бендамустин**, іфосфамід, **хлорамбуцил** та **мельфалан**. **Естрамустин** – це комбінація хлорметину (мустину) з естрогеном. Він дає цитотоксичні та гормональні ефекти і використовується для лікування раку передміхурової залози.

[7] Це стало результатом клінічних досліджень Alfred Goodman і Louis Gilman з тестування (першого ефективного протипухлинного препарату) мустину, модифікованої і стабільної версії «іпритного газу» для лікування лімфом. Вони також написали підручник із фармакології.

Похідні нітрозосечовини

Наприклад, це **ломустин** і **кармустин**. Оскільки вони розчинні в ліпідах і перетинають гематоенцефалічний бар'єр, їх використовують для лікування пухлин мозку та мозкових оболон. Однак більшість похідних нітрозосечовини справляють виражену накопичувальну депресивну дію на кістковий мозок, яка починається через 3–6 тиж. після початку лікування.

Інші алкілувальні препарати

Бусульфан чинить вибірковий вплив на кістковий мозок, у низьких дозах пригнічує утворення гранулоцитів і тромбоцитів, а у вищих дозах – еритроцитів. Він здійснює незначний вплив або взагалі не впливає на лімфоїдну тканину чи травний тракт. Застосовують при хронічному гранулоцитарному лейкозі.

Дакарбазин (проліки) активується в печінці, й отримана сполука згодом розщеплюється в клітині-мішені з вивільненням алкілувального похідного. Небажані ефекти включають мієлотоксичність, сильну нудоту та блювання. **Темозоломід** є пов'язаною сполукою з обмеженим використанням (злоякісна гліома).

Прокарбазин пригнічує синтез ДНК і РНК і перешкоджає мітозу в інтерфазі. Його ефекти можуть бути зумовлені виробленням активних метаболітів. Застосовують перорально, переважно при хворобі Годжкіна. Препарат дає ефекти, подібні до дисульфіраму з алкоголем (див. розд. 50), посилює дію депресантів центральної нервової системи. Оскільки він є слабким інгібітором моноамінооксидази, може спричинити артеріальну гіпертензію, якщо застосовуються також певні симпатоміметики (див. розд. 48). Клінічно використовують й інші алкілувальні препарати: **гідроксикарбамід**, **мітобронітол**, **тіотепу** та **треосульфан**.

Сполуки платини

Цисплатин – це водорозчинний плоский координаційний комплекс, що містить центральний атом платини, оточений двома атомами хлору та двома аміачними групами. Його дія аналогічна дії алкілувальних препаратів. Коли він потрапляє в клітину, Cl^- дисоціює, залишаючи реакційноздатний комплекс, який входить у реакцію з водою, а потім взаємодіє з ДНК. Це зумовлює внутрішньоланцюгове зшивання, ймовірно, між N7 та O6 сусідніх молекул гуаніну, що призводить до локальної денатурації ДНК.

Застосування цисплатину зробило революцію в лікуванні солідних пухлин яєчок і яєчників. Терапевтично його вводять шляхом повільної внутрішньовенної ін'єкції або інфузії. Він нефротоксичний, і тому необхідно забезпечити схеми гідратації та діурезу. Препарат має низьку мієлотоксичність, але зумовлює дуже сильну нудоту й блювання. Антагоністи рецепторів 5-HT_3 (наприклад **ондансетрон**; див. розд 16, 31 та 40) дуже ефективно запобігають цьому і змінюють хіміотерапію на основі цисплатину. Можуть виникати шум у вухах та зниження слуху у високочастотному діапазоні, а також периферичні нейропатії, гіперурикемія та анафілактичні реакції.

▼ **Карбоплатин** є похідним цисплатину. Оскільки він спричиняє меншу нефротоксичність, нейротоксичність, ототоксичність, нудоту та блювання, ніж цисплатин (хоча він більш мієлотоксичний), його іноді призначають амбулаторно. **Оксаліплатин** – інша сполука, що містить платину, з обмеженим застосуванням.

АНТИМЕТАБОЛІТИ

Антагоністи фолієвої кислоти

Основним антагоністом фолатів у хіміотерапії раку є **метотрексат** (див. також розділ 27 щодо його застосування як імуносупресора в ревматології). Фолати потрібні для синтезу пуринових нуклеотидів і тимідилату, які, в свою чергу, необхідні для синтезу ДНК і поділу клітин. (Ця тема також розглядається у розд. 26, 51 та 55). Основною дією антагоністів фолієвої кислоти є перешкоджання синтезу тимідилату. Фолати

Протипухлинні препарати: алкілувальні препарати та споріднені сполуки

- Алкілувальні препарати мають групи, які утворюють ковалентні зв'язки з клітинними замісниками; іон карбонію – реактивний проміжний продукт. Більшість з них мають дві алкілувальні групи і можуть зшивати ДНК. Вони спричиняють порушення реплікації та обрив ланцюга.
- Їх основний ефект виникає під час синтезу ДНК, і внаслідок цього пошкодження активується апоптоз.
- До небажаних ефектів відносять мієлосупресію, безпліддя та ризик нелімфоцитарного лейкозу.
- Основними алкілувальними препаратами є:
  - азотні іприти, наприклад **циклофосфамід**, який перетворюється на фосфорамідний іприт (цитотоксична молекула); **Циклофосфамідна** мієлосупресія впливає особливо на лімфоцити.
  - похідні нітрозосечовини, наприклад ломустин, можуть діяти на клітини, що не діляться, проникати через гематоенцефалічний бар'єр і зумовлюють уповільнену, кумулятивну мієлотоксичність.
- Сполуки платини (наприклад **цисплатин**) зумовлюють внутрішньоланцюгові ефекти зв'язування ДНК. **Цисплатин** має низьку мієлотоксичність, але спричиняє сильну нудоту і блювання, а також може бути нефротоксичним. Це зробило революцію в лікуванні пухлин статевих клітин.

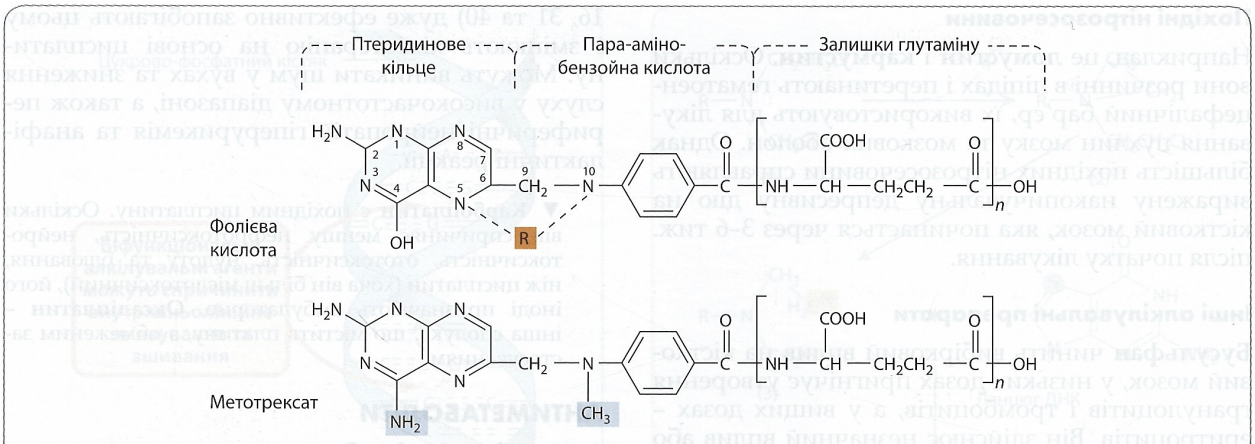


Рис. 57.5 Будова фолієвої кислоти та метотрексату. Обидві сполуки показані як поліглутамати. У тетрагідрофолаті одновуглецева група (R, *в помаранчевому блоці*) транспортується на N5 або N10 або обидві (*показано пунктиром*). Точки, в яких метотрексат відрізняється від ендогенної фолієвої кислоти, показані у *синіх блоках*

складаються з трьох елементів: птеридинового кільця, пара-амінобензойної кислоти та глутамінової кислоти; метотрексат структурно тісно пов'язаний (рис. 57.5). Його вплив на синтез тимідилату узагальнено на рис. 57.6.

Метотрексат зазвичай вживають перорально, але також можна вводити внутрішньом'язово, внутрішньовенно або інтратекально. Він має низьку розчинність у ліпідах і тому нелегко проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Однак він активно поглинається транспортною системою фолієвої кислоти і метаболізується до похідних поліглутамату, які зберігаються в клітині протягом тижнів або місяців навіть за відсутності позаклітинного препарату. Стійкість до метотрексату може виникати в пухлинних клітинах за допомогою різних механізмів.

Небажані ефекти включають пригнічення функції кісткового мозку та пошкодження епітелію травного тракту. Може виникнути пневмоніт. Крім того, використання високих доз – доз, що в 10 разів перевищують стандартні (іноді застосовують у пацієнтів з резистентністю до метотрексату), – може призвести до нефротоксичності. Це спричинено осадженням препарату або метаболіту в ниркових канальцях. Режими застосування високих доз мають супроводжуватися «рятуванням» фоліновою кислотою (форма FH_4). Також хімічно близькими з фолатами є **ралтитрексед**, який інгібує тимідилатсинтетазу, та **пеметрексед**, який інгібує тимідилаттрансферазу.

Аналоги піримідину

Фторурацил, аналог урацилу, також порушує синтез 2′-дезокситимідилату (dTMP) (див. рис. 57.6). Він перетворюється на «шахрайський» нуклеотид, *фтордезоксиуридин монофосфат* (FdUMP). Він взаємодіє з тимідилатсинтетазою, але не може бути перетворений у DTMP. Результатом є інгібування ДНК, але не синтезу РНК або білка.

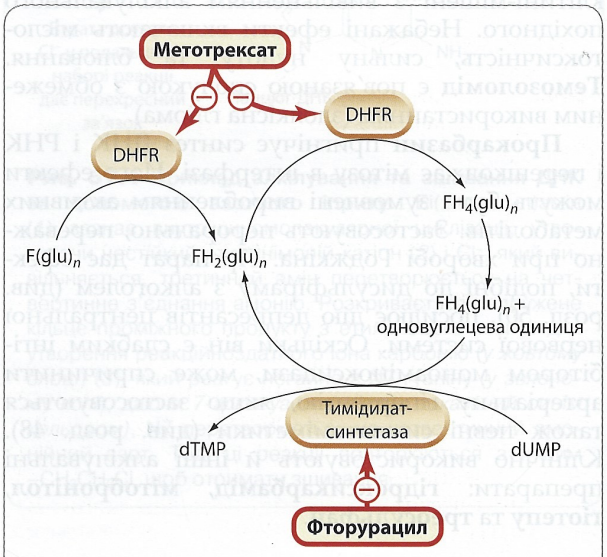


Рис. 57.6 Спрощена схема дії метотрексату та фторурацилу на синтез тимідилату. Тетрагідрофолатний поліглутамат $FH_4(glu)_n$ функціонує як носій одновуглецевої одиниці, забезпечуючи метильну групу, необхідну для перетворення 2′-дезоксиуридилату (*dUMP*) у 2′-дезокситимідилат (*dTMP*) тимідилатсинтетазою. Цей одновуглецевий перенос призводить до окиснення $FH_4(glu)_n$ до $FH_2(glu)_n$. Фторурацил перетворюється на FdUMP, який пригнічує тимідилатсинтетазу. *DHFR* – дигідрофолатредуктаза

Зазвичай фторурацил уводять парентерально. Головними небажаними наслідками є пошкодження епітелію травного тракту та мієлотоксичність. Також можуть виникати порушення мозочка. Два інших препарати, **капецитабін** і **тегафур**, метаболізуються до фторурацилу.

Цитарабін (цитозин арабінозид [ара-С]) є аналогом природного нуклеозиду 2′-дезоксицитидину. Препарат потрапляє в клітину-мішень і

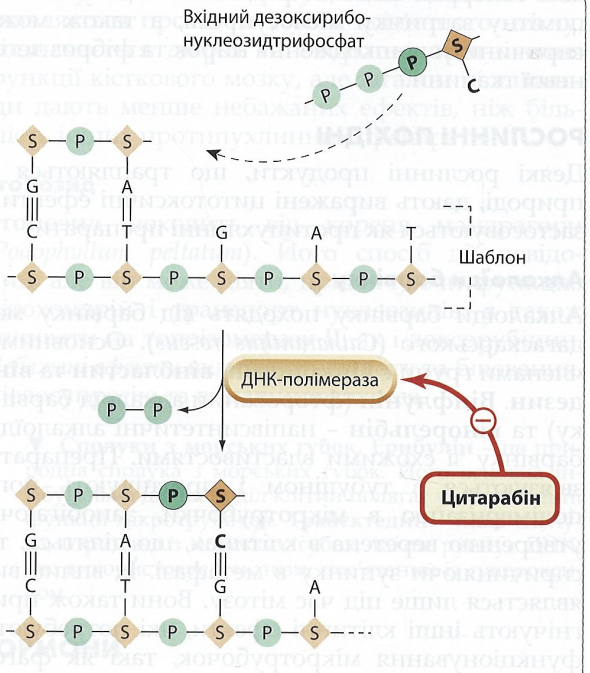


Рис. 57.7 Механізм дії цитарабіну (цитозин арабінозид). Детальніше про дію ДНК-полімерази див. рис. 51.5. Цитарабін – аналог цитозину

проходить ті самі реакції фосфорилювання, що й ендогенний нуклеозид, що дає цитозин арабінозид трисфосфат, який інгібує ДНК-полімеразу (рис. 57.7). Основні небажані ефекти стосуються кісткового мозку та травного тракту. Гемцитабін, аналог цитарабіну, має меншу кількість небажаних ефектів, основними з яких є грипоподібний синдром та легка мієлотоксичність. Його часто дають у поєднанні з іншими препаратами, такими як цисплатин. Азацитидин та **децитабін** інгібують ДНК-метилазу.

Аналоги пуринів

Основні протипухлинні аналоги пуринів включають **кладрибін**, **клофарабін**, **флударабін**, **пентостатин**, **неларабін**, **меркаптопурин** і **тіогуанін**.

Флударабін метаболізується до трифосфату і гальмує синтез ДНК дією, подібною до дії цитарабіну. Це мієлосупресивний лікарський засіб. Пентостатин має інший механізм дії. Він пригнічує аденозиндезаміназу, яка перетворює аденозин в інозин. Ця дія впливає на критичні шляхи метаболізму пуринів і може чинити значний вплив на проліферацію клітин. Кладрибін, меркаптопурин і тіогуанін призначають переважно при лікуванні лейкемії.

ЦИТОТОКСИЧНІ АНТИБІОТИКИ

Це група препаратів, які широко використовуються. Механізм їх дії полягає у безпосередньому впливі на ДНК. Як правило, їх не слід призначати разом із променевою терапією, оскільки сукупний тягар токсичності дуже високий.

Протипухлинні препарати: антиметаболіти

Антиметаболіти блокують або порушують шляхи синтезу ДНК.

- *Антагоністи фолієвої кислоти*. **Метотрексат** пригнічує дигідрофолатредуктазу, це запобігає утворенню тетрагідрофолату, що перешкоджає синтезу тимідилату.
- *Аналоги піримідину*. **Фторурацил** перетворюється на чужорідний нуклеотид та інгібує синтез тимідилату. **Цитарабін** у формі трифосфату пригнічує ДНК-полімеразу. Вони є потужними мієлосупресорами.
- *Аналоги пуринів*. **Меркаптопурин** перетворюється в чужорідний нуклеотид. **Флударабін** у його трифосфатній формі пригнічує ДНК-полімеразу і є мієлосупресивним. **Пентостатин** пригнічує дезаміназу аденозину – критичний шлях метаболізму пуринів.

Доксорубіцин та антрацикліни

Доксорубіцин, **ідарубіцин**, **даунорубіцин** та **епірубіцин** – антрациклінові антибіотики, які широко використовуються; **мітоксантрон** (**мітозантрон**) є похідним.

Доксорубіцин дає кілька цитотоксичних ефектів. Він пов'язує ДНК і пригнічує синтез як ДНК, так і РНК, але схоже, що основна цитотоксична дія опосередковується через вплив на топоізомеразу II (ДНК-гіразу; див. розд. 51) активність якої помітно підвищується при проліферації клітини. Під час реплікації спіралі ДНК має відбуватися оборотне обертання навколо вилки реплікації, щоб запобігти нерозривному переплетінню дочірньої молекули ДНК під час мітотичної сегрегації. «Поворот» виробляється топоізомеразою II, яка «зачіпає» обидві нитки ДНК і згодом повторно закриває розриви. Доксорубіцин вбудовується в ДНК, і його дія, по суті, полягає в стабілізації комплексу ДНК-топоізомерази II після того, як нитки були розірвані, тим самим зупиняючи процес на цьому етапі.

Доксорубіцин уводять внутрішньовенно. Екстравазація в місці ін'єкції може зумовити місцевий некроз. На додаток до загальних небажаних ефектів, препарат може зумовити кумулятивне, дозозалежне ураження серця, що призведе до порушення ритму серця та серцевої недостатності. Ця дія може бути наслідком утворення вільних радикалів. Часто спостерігається виражене випадіння волосся.

Дактиноміцин

Дактиноміцин розміщується у другорядній канавці ДНК між сусідніми парами гуанозин–ци-

тозин, перешкоджаючи руху РНК-полімерази вздовж гена і тим самим запобігаючи транскрипції. Також є дані, що він чинить таку саму дію, як антрацикліни, на топоізомеразу II. Він дає більшість токсичних ефектів, зазначених раніше, крім кардіотоксичності. Препарат переважно призначають для лікування дитячих онкологічних захворювань.

Блеоміцини

Блеоміцини – це група антибіотиків, що хелатують метал, глікопептиди, які руйнують попередньо сформовану ДНК, зумовлюючи фрагментацію ланцюга та вивільнення вільних основ. Вважається, що ця дія включає хелатування двовалентного заліза та взаємодію з киснем, що призводить до окиснення заліза та утворення супероксидних та/або гідроксильних радикалів. **Блеоміцин** найбільш ефективний у фазі G_2 клітинного циклу та мітозу, але він також активний щодо клітин, які не діляться (тобто клітин у фазі G_0; розд. 6, рис. 6.4). Його часто використовують для лікування вродженого раку. На відміну від більшості протипухлинних препаратів, блеоміцин зумовлює незначну мієлосупресію: його найсерйозніший токсичний ефект – фіброз легень, що трапляється у 10 % пацієнтів, і повідомляється про летальний результат у 1 %. Також можуть виникнути алергійні реакції. Приблизно у половини пацієнтів виявляються слизово-шкірні реакції (часто уражуються долоні), а у багатьох виникає гіперпірексія.

Мітоміцин

Після ферментативної активації **мітоміцин** діє як біфункціональний алкілувальний агент, що переважно зв'язується з О6 ядра гуаніну. Він зшиває ДНК і також може руйнувати ДНК шляхом генерації вільних радикалів. Це зумовлює помітну затримку мієлосупресії, а також може спричинити пошкодження нирок та фіброз легеневої тканини.

Протипухлинні препарати: цитотоксичні антибіотики

- **Доксорубіцин** пригнічує синтез ДНК та РНК; вплив на ДНК відбувається переважно через втручання у дію топоізомерази II. До небажаних ефектів відносять: нудоту, блювання, мієлосупресію та випадіння волосся. Відзначається кардіотоксичність при високих дозах.
- **Блеоміцин** зумовлює фрагментацію ланцюгів ДНК. Він діє на клітини, що не діляться. До небажаних ефектів відносять: гарячку, алергію, слизово-шкірні реакції та фіброз легень. Практично не викликає мієлосупресію.
- **Дактиноміцин** вбудовується в ДНК, взаємодіє з РНК-полімеразою та інгібує транскрипцію. Він також перешкоджає дії топоізомерази II. Небажані ефекти включають нудоту, блювання та мієлосупресію.
- **Мітоміцин** активується для одержання алкілованого метаболіту.

РОСЛИННІ ПОХІДНІ

Деякі рослинні продукти, що трапляються в природі, дають виражені цитотоксичні ефекти і застосовуються як протипухлинні препарати.

Алкалоїди барвінку

Алкалоїди барвінку походять від барвінку мадагаскарського (*Catharanthus roseus*). Основними членами групи є **вінкристин**, **вінбластин** та **віндезин**. **Вінфлунін** (фторований алкалоїд барвінку) та **вінорельбін** – напівсинтетичні алкалоїди барвінку зі схожими властивостями. Препарати зв'язуються з тубуліном і пригнічують його полімеризацію в мікротрубочки, запобігаючи утворенню веретена в клітинах, що діляться, та спричиняючи зупинку в метафазі. Їх вплив виявляється лише під час мітозу. Вони також пригнічують інші клітинні ефекти, які потребують функціонування мікротрубочок, такі як фагоцитоз лейкоцитів і хемотаксис, а також аксональний транспорт у нейронах.

Побічні ефекти алкалоїдів барвінку відрізняються від інших протипухлинних препаратів. Вінкристин має дуже легку мієлосупресивну активність, але є нейротоксичним і зазвичай спричиняє *парестезію* (сенсорні зміни), біль у животі та слабість. Вінбластин менш нейротоксичний, але зумовлює лейкопенію, тоді як віндезин характеризується як помірною мієлотоксичністю, так і нейротоксичністю. Усі препарати групи можуть спричинити оборотне випадіння волосся.

Паклітаксел та поєднані сполуки

Таксани походять від природної сполуки, виявленої в корі тихоокеанського тиса (*Taxus* spp.). Група включає **паклітаксел** та напівсинтетичні похідні **доцетаксел** та **кабазитаксел**. Ці агенти діють на мікротрубочки, стабілізуючи їх (фактично «заморожуючи») у полімеризованому стані, досягаючи подібного ефекту з алкалоїдами барвінку. Ці препарати зазвичай уводять внутрішньовенно. Їх використовують для лікування раку грудної залози та легень, а паклітаксел, що застосовується разом з карбоплатином, є найкращим методом лікування раку яєчників.

Небажані ефекти, які можуть бути серйозними, включають пригнічення функції кісткового мозку та кумулятивну нейротоксичність. У разі застосування доцетакселу може виникнути стійка затримка рідини (особливо набряки ніг). Гіперчутливість до цих сполук поширена і вимагає попереднього призначення кортикостероїдів та антигістамінних препаратів.

Камптотецини

Камптотецини **іринотекан** і **топотекан**, виділені із стебла дерева *Camptotheca acuminata*, зв'язуються

та інгібують топоізомеразу I, високий рівень якої виявляється протягом усього клітинного циклу. Відзначається діарея та оборотне пригнічення функції кісткового мозку, але загалом ці алкалоїди дають менше небажаних ефектів, ніж більшість інших протипухлинних препаратів.

Етопозид

Етопозид походить від кореня мандрагори (*Podophyllum peltatum*). Його спосіб дії невідомий, але він може діяти, пригнічуючи функцію мітохондрій і транспорт нуклеозидів, а також впливати на топоізомеразу II, як і доксорубіцин. *Небажані ефекти* включають нудоту та блювання, мієлосупресію та випадіння волосся.

▼ **Сполуки з морських губок. Ерибулін** – це природна сполука з морських губок. Його основна інгібувальна дія на поділ клітин полягає у пригніченні функції мікротрубочок. **Трабектедин** – інша сполука, отримана з морських губок, також руйнує ДНК, але використовує механізм, пов'язаний із супероксидом.

ГОРМОНИ

Пухлини, що виникають у чутливих до гормонів тканинах (наприклад, грудної залози, матки, передміхурової залози), можуть бути *гормонозалежними*, ефект, пов'язаний з гормональними рецепторами, які містяться у злоякісних клітинах, оцінюється рецепторами, наявними в скринінгових зразках біопсії. Їх ріст може пригнічуватися агоністами або антагоністами гормонів, або препаратами, що пригнічують синтез гормонів.

Гормони або їх аналоги, які інгібують тканини-мішені, можна використовувати для лікування пухлин цих тканин. Подібні процедури рідко сприяють одужанню, але затримують ріст пухлини та пом'якшують симптоми раку, а отже, відіграють важливу роль при лікуванні пухлин, що залежать від статевих гормонів.

Протипухлинні препарати: рослинні похідні

- **Вінкристин** (та споріднені алкалоїди) пригнічують мітоз у метафазі шляхом зв'язування з тубуліном. Він відносно нетоксичний, але може спричиняти небажані нервово-м'язові ефекти.
- **Етопозид** пригнічує синтез ДНК, впливаючи на топоізомеразу II, а також інгібує функції мітохондрій. Загальні небажані ефекти включають блювання, мієлосупресію та алопецію.
- **Паклітаксел** (та інші таксани) стабілізують мікротрубочки, пригнічуючи мітоз; він відносно токсичний і спричиняє реакції гіперчутливості.
- **Іринотекан** і **топотекан** інгібують топоізомеразу I; вони справляють порівняно невелику токсичну дію.

Глюкокортикоїди

Глюкокортикоїди, такі як **преднізолон**, чинять виражену інгібувальну дію на проліферацію лімфоцитів (див. розд. 27 та 34) і використовуються для лікування лейкозів і лімфом. Здатність **дексаметазону** знижувати підвищений внутрішньочерепний тиск використовується при лікуванні пацієнтів з пухлинами мозку. Глюкокортикоїди пом'якшують деякі побічні ефекти протипухлинних препаратів, такі як нудота і блювання, і призначають як підтримувальну терапію під час лікування інших видів раку, а також при паліативній допомозі.

Естрогени

Діетилстильбоестрол та **етинілестрадіол** все ще використовуються при паліативному лікуванні андрогенозалежних пухлин передміхурової залози. При цих пухлинах також можна призначати аналоги гонадотропін-рилізинг-гормону (див. розд. 34).

Прогестагени

Такі гестагени, як **мегестрол**, **норетистерон** та **медроксипрогестерон**, застосовують під час лікування раку ендометрія.

Аналоги гонадотропін-рилізинг-гормону

Як пояснюється в розд. 36, аналоги гормонів, що вивільняють гонадотропін, такі як **гозерелін**, **бусерелін**, **лейпрорелін** і **трипторелін**, можуть при тривалому введенні інгібувати вивільнення гонадотропіну. Тому ці засоби використовуються для лікування запущеного раку грудної залози в жінок у період пременопаузи та раку передміхурової залози. Щоб запобігти впливу тимчасового сплеску секреції тестостерону, який може виникнути у пацієнтів, які лікуються від раку передміхурової залози, слід призначити антиандрогени, зокрема **ципротерон**. **Дегарелікс** – антагоніст гонадотропін-рилізинг-гормону, що використовується для лікування раку передміхурової залози.

Аналоги соматостатину

Аналоги соматостатину, такі як **октреотид** і **ланреотид** (див. розд. 34), призначають для полегшення симптомів нейроендокринних пухлин, включаючи гормоносекреторні пухлини травного тракту, зокрема віпоми, глюкагономи, карциноїди та гастриноми. Ці пухлини експресують рецептори соматостатину, активація яких пригнічує проліферацію клітин, а також секрецію гормонів.

АНТАГОНІСТИ ГОРМОНІВ

Крім самих гормонів, антагоністи гормонів також можуть бути ефективними при лікуванні кількох типів гормоночутливих пухлин.

Антиестрогени

Антиестроген **тамоксифен** є надзвичайно ефективним у лікуванні гормонозалежного раку грудної залози і може відігравати певну роль у профілактиці цього виду раку. У тканинах грудної залози тамоксифен конкурує з ендогенними естрогенами за рецептори естрогену, і тому пригнічує транскрипцію генів, що відповідають на естроген. Тамоксифен дає менш руйнівні ефекти, оскільки він є частковим агоністом рецепторів естрогену, що містяться в ендометрії, кістках і серцево-судинній системі. Також відомо, що тамоксифен чинить кардіопротекторну дію, частково завдяки його здатності захищати ліпопротеїни низької щільності від окиснювального пошкодження, або шляхом пригнічення холестеринової етерифікації та утворення пінистих клітин (розд. 24). До інших антагоністів рецепторів естрогену належать **тореміфен** і **фульвестрант**.

Небажані ефекти подібні до відчуттів у жінок після менопаузи. Потенційно більш серйозними є гіперпластичні процеси в ендометрії, які можуть прогресувати до злоякісних змін, а також ризик тромбоемболії.

Інгібітори ароматази, такі як **анастрозол**, **летрозол** та **екземестан**, які пригнічують синтез естрогену з андрогенів у корі надниркових залоз (але не в яєчнику), також ефективні при лікуванні раку грудної залози у жінок у період постменопаузи (але не у пременопаузі), при цьому вони дещо ефективніші, ніж тамоксифен.

Антиандрогени

Антагоністи андрогенів **флутамід**, **ципротерон** та **бікалутамід** можна застосовувати окремо або в комбінації з іншими засобами для лікування пухлин передміхурової залози. Їх також призначають для контролю сплеску тестостерону («спалаху»), який спостерігається при лікуванні пацієнтів аналогами гонадореліну. Дегарелікс не викликає цього спалаху.

МОНОКЛОНАЛЬНІ АНТИТІЛА

Моноклональні антитіла (див. розд. 5) є відносно нещодавнім доповненням до протипухлинної терапії. У деяких випадках зв'язування антитіла з його мішенню активує імунні механізми хазяїна, і ракова клітина гине шляхом лізису, опосередкованого комплементом, або Т-клітин-кілерів (див. розд. 7). Інші моноклональні антитіла приєднуються та інактивують фактори росту або їх рецептори на ракових клітинах, тим самим пригнічуючи шлях виживання та сприяючи апоптозу (розд. 6, рис. 6.5). На відміну від більшості цитотоксичних препаратів, описаних вище, вони перспективні як таргетна терапія без багатьох побічних ефектів традиційної хіміотерапії.

Ця перевага в більшості випадків нівелюється, оскільки їх часто застосовують у комбінації з більш традиційними лікарськими препаратами. Кілька моноклональних антитіл наразі використовуються в клініці. Суттєвою проблемою є їх висока вартість.

Протипухлинні засоби: гормони

Гормони або їх антагоністи використовуються при лікуванні гормоночутливих пухлин:
- **Глюкокортикоїди** при лейкозах та лімфомах.
- **Тамоксифен** при пухлинах грудної залози.
- **Аналоги гонадотропін-рилізинг-гормону** при пухлинах передміхурової і грудної залоз.
- **Антиандрогени** при раку передміхурової залози.
- **Інгібітори ароматази** при раку грудної залози у період постменопаузи.

Ритуксимаб

Ритуксимаб – моноклональне антитіло, яке використовується (у комбінації з іншими хіміотерапевтичними засобами) для лікування деяких типів *лімфом*, включаючи негоджкінську лімфому. Він лізує В-лімфоцити, зв'язуючись із кальцієвим каналом, утворюючи білок CD20 і активуючи комплемент. Препарат також сенсибілізує стійкі клітини до інших хіміотерапевтичних препаратів. Він забезпечує виживання без прогресування в 40–50 % випадків у поєднанні зі стандартною хіміотерапією (R-CHOP; ритуксимаб–циклофосфамід, гідроксидаунорубіцин [доксорубіцин], онковін [вінкристин] плюс преднізолон).

Препарат уводять шляхом інфузії, а період його напіввиведення з плазми крові становить близько 3 днів при першому введенні і збільшується з кожним уведенням приблизно до 8 днів після 4-го введення.

Небажані ефекти включають артеріальну гіпотензію, озноб та гарячку під час початкових інфузій та подальші реакції гіперчутливості. Іноді виникають реакції вивільнення цитокінів, що може завершитися летальним наслідком. Препарат може посилити серцево-судинні розлади.

▼ **Алемтузумаб** – інше моноклональне антитіло, що лізує В-лімфоцити. Препарат використовують для лікування резистентних хронічних лімфоцитарних лейкозів. Алемтузумаб також може викликати подібну реакцію вивільнення цитокінів, як і ритуксимаб. Подібну дію виявляє **офатумумаб**. Додавання **брентуксимабу** уражує Т-клітини, але іншим шляхом. Ця сполука – цитотоксичний лікарський засіб, приєднаний до антитіла, що зв'язується із CD30 на злоякісних клітинах. Препарат використовують для лікування *лімфоми Годжкіна*.

Трастузумаб

Трастузумаб (герцептин) – гуманізоване мишаче моноклональне антитіло, яке зв'язується з онкогенним білком HER2 (рецептор 2 епідермального фактора росту людини), представником більш широкої родини рецепторів з інтегральною

активністю тирозинкінази (див. рис. 57.1). Існують деякі докази того, що крім індукування імунної відповіді хазяїна трастузумаб індукує інгібітори клітинного циклу p21 та p27 (розд. 6, рис. 6.2). Пухлинні клітини у близько 25 % хворих на рак грудної залози надмірно експресують цей рецептор, і рак швидко проліферує. Ранні результати показують, що трастузумаб, який призначають зі стандартною хіміотерапією, призводить до 79 % 1-річної виживаності пацієнтів з агресивною формою раку грудної залози, які до того не лікувались. Препарат часто вводять з таксаном, таким як доцетаксел. Небажані ефекти подібні до ефектів ритуксимабу.

▼ Дві механічно поєднані сполуки – **панітумумаб** та **цетуксимаб**, зв'язуються з рецепторами епідермального фактора росту (EGF) (також надмірно експресовані у великому відсотку пухлин). Препарати призначають для лікування колоректального раку зазвичай у поєднанні з іншими агентами.

Бевацизумаб

Бевацизумаб – гуманізоване моноклональне антитіло, яке використовують при лікуванні колоректального раку, а також при інших видах раку. Він нейтралізує *VEGF* (судинний ендотеліальний фактор росту), тим самим запобігаючи ангіогенезу, який має вирішальне значення для виживання пухлини. Його вводять шляхом внутрішньовенної інфузії та зазвичай комбінують з іншими засобами. Тісноспоріднений препарат уводять безпосередньо в око, щоб уповільнити прогрес *гострої дегенерації жовтої плями* (AMD) – поширеної причини сліпоти, пов'язаної із посиленням васкуляризації сітківки.

Катумаксомаб

Катумаксомаб приєднується до молекули адгезії епітелію – EpCAM, яка надмірно виражена у деяких злоякісних клітинах. Його вводять за допомогою внутрішньочеревної ін'єкції для лікування злоякісного асциту, накопичення рідини та ракових клітин у черевній порожнині. Антитіло зв'язується з цією молекулою адгезії, а також із Т-лімфоцитами та антигенпрезентувальними клітинами, таким чином сприяючи дії імунної системи на «очищення» від раку.

Ніволумаб

Ніволумаб є повністю гуманізованим моноклональним антитілом (mAb) проти білка запрограмованої смерті клітин-1 (PD-1), який є рецептором клітинної поверхні, що пригнічує імунну систему для сприяння самотолерантності та пригнічення активації Т-клітин. Його лігандом є PD-L1. Ніволумаб використовували для відновлення імунної системи, щоб вона розпізнавала і знищувала ракові клітини, які раніше ухилялися від імунного нагляду. Препарат схвалений для лікування метастатичної меланоми, лімфоми, раку легень, нирок, голови та шиї. **Пембролізумаб** є ще одним схваленим варіантом mAb PD-1. **Атезолізумаб** є mAb проти PD-L1, затверджений у 2016 р. для лікування раку сечового міхура.

Іпілімумаб

Затверджений у 2011 р. для лікування меланоми, **іпілімумаб** націлений на контрольний пункт імунної системи, відомий як цитотоксичний білок 4, асоційований з Т-лімфоцитами (CTLA-4), який діє так само, як система PD-1, щоб «відстояти» імунну систему. Рак часто використовує обидва ці механізми, щоб уникнути імунодетекції. Інгібітори обох систем називаються «інгібіторами імунної *контрольної точки*». Іпілімумаб призначений для лікування меланоми, ефективність його виявлена у боротьбі з раком легень та підшлункової залози. Дослідження, в яких вивчали інгібітори PD-1 і CTLA-4, довели, що комбінована терапія цими інгібіторами контрольної точки буде ефективною стратегією для реактивації імунної системи та її націлювання проти ракових клітин загалом.

ІНГІБІТОРИ ПРОТЕЇНКІНАЗИ

Іматиніб

Вважається концептуальним проривом у таргетній хіміотерапії. **Іматиніб** (див. Savage і Antman, 2002) – це дрібномолекулярний інгібітор кіназ сигнального шляху. Він інгібує онкогенну цитоплазматичну кіназу (Bcr/Abl, див. рис. 57.1 та рис. 57.8), що вважається унікальним фактором у патогенезі хронічного мієлоїдного лейкозу (ХМЛ). Це змінило (досі несприятливий) прогноз пацієнтів з ХМЛ.

Препарат також інгібує рецептор фактора росту тромбоцитів (рецептор тирозинкінази; див. рис. 57.1) та рецептор c-kit (CD117), ліганд якого є фактором стовбурових клітин (SCF), і ліцензований для лікування c-kit позитивної шлунково-кишкової стромальної пухлини (GIST), за неможливості хірургічного втручання.

Препарат призначають усередину. Період напіввиведення становить близько 18 год, а основне місце метаболізму – у печінці, де приблизно 75 % препарату перетворюється на метаболіт, який також є біологічно активним. Основна маса (81 %) метаболізованого препарату виводиться з калом.

Небажані ефекти включають симптоми з боку травного тракту (біль, діарея, нудота), втомлюваність, головний біль, а іноді й висип. Стійкість до іматинібу, що виникає внаслідок мутації гена кінази, є зростаючою проблемою. Це призводить до малої перехресної резистентності до інших інгібіторів кінази або взагалі її відсутності. Були розроблені різні інгібітори тирозинкінази Bcr/Abl другого (**нілотиніб**, **дазатиніб**, **босутиніб**) та третього (**понатиніб**) поколінь для боротьби з різною за ступенем типовою стійкою до ліків мутацією в Bcr/Abl (T315I), що виникає у пацієнтів з ХМЛ, які лікуються іматинібом.

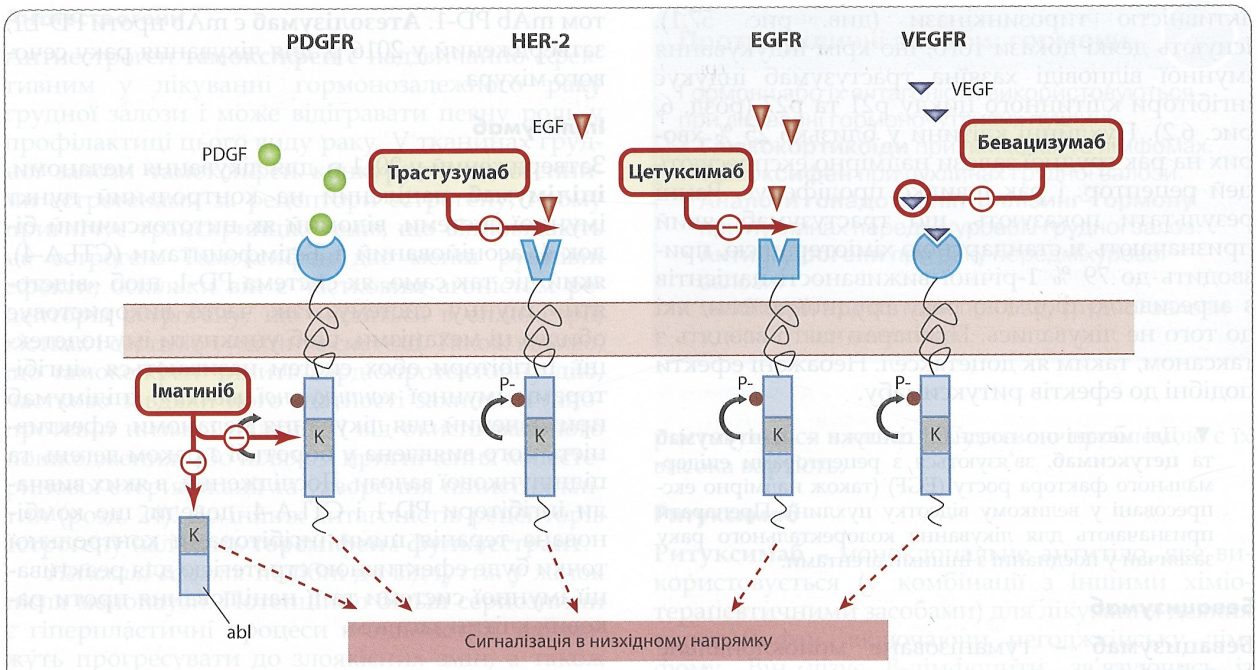


Рис. 57.8 Механізм дії протиракових моноклональних антитіл та інгібіторів протеїнкінази. Багато пухлин гіперекспресують рецептори фактора росту, такі як рецептор епідермального фактора росту (EGFR), протоонкогенний епідермальний фактор росту людини 2 (HER2) або рецептор судинного ендотеліального фактора росту (VEGFR). Терапевтичні моноклональні препарати можуть запобігти цьому, безпосередньо взаємодіючи із самим рецептором (наприклад, трастузумаб, цетуксимаб) або з лігандом (наприклад бевацизумаб). Інший спосіб зменшити цей поштовх до клітинної проліферації – це гальмування каскаду сигналізації в низхідному напрямку. Рецепторні тирозинкінази є хорошою мішенню, як і деякі онкогенні кінази, такі як bcr/abl. *K* – кіназний домен у рецепторі; *P* – фосфатна група; *PDGFR* – рецептор фактора росту тромбоцитарного походження; *PDGF* – фактор росту, що походить від тромбоцитів; *EGF* – епідермальний фактор росту; *VEGF* – ендотеліальний фактор росту судин

▼ Нещодавно було розроблено багато подібних інгібіторів тирозинкінази, включаючи **акситиніб**, **кризотиніб**, **ерлотиніб**, **гефітиніб**, **іматиніб**, **лапатиніб**, **пазопаніб**, **сунитиніб** та **вандетаніб**. **Руксолітиніб** пригнічує кінази JAK1 та JAK2; **вемурафеніб** інгібує кіназу BRAF. **Сорафеніб**, **еверолімус** і **темсиролімус** є інгібіторами панкінази з подібною утилітою. Ібрутиніб та акалабрутиніб пригнічують тирозинкіназу Брутона (BTK) (див. розд. 7). Вони ковалентно модифікують залишок C481 на BTK і необоротно пригнічують його клітинні ефекти, зокрема хемотаксис та секрецію факторів, необхідних для приєднання до мікросередовища. Цікава їх ефективність при В-лейкемії та лімфомі, вона походить від здатності запобігати міграції та адгезії цих ракових клітин до їх резидентних тканин. Лімфоцитоз (виведення В-клітин з лімфатичних вузлів, селезінки і кісткового мозку в периферичну кров) є одним з перших ефектів цих препаратів і маркером їх хіміотерапевтичної дії. Отже, такі протиракові препарати з клітинною реакцією, відмінною від простої цитотоксичні дії, являють собою новий підхід до хіміотерапії.

РІЗНІ ПРЕПАРАТИ

Кризантаспаза

▼ **Кризантаспаза** – це препарат ферменту *аспарагінази*, введений шляхом ін'єкції. Він перетворює аспарагін в аспарагінову кислоту та аміак і активний проти пухлинних клітин, таких як гострі лімфобластні лейкемії, що втратили здатність синтезувати аспарагін і тому потребують екзогенного джерела. Як більшість нормальних клітин здатні для синтезу ас-

Протипухлинні препарати: моноклональні антитіла та інгібітори протеїнкінази

- Багато пухлин надмірно експресують рецептори фактора росту, тому стимулюють проліферацію клітин і ріст пухлини. Цьому можуть перешкодити:
  - моноклональні антитіла, які зв'язуються з позаклітинним доменом рецептора епідермального фактора росту (EGF) (наприклад **панітумумаб**), онкогенним рецептором епідермального фактора росту 2 людини [HER2] (наприклад **трастузумаб**) або які нейтралізують безпосередньо фактори росту (наприклад фактор росту ендотелію судин [VEGF]; **бевацизумаб**);
  - інгібітори протеїнкінази, які запобігають подальшій передачі сигналів, спровокованих факторами росту шляхом інгібування специфічних онкогенних кіназ (наприклад **іматиніб**; bcr/abl) або шляхом інгібування специфічних рецепторних тирозинкіназ (наприклад рецептор EGF; **ерлотиніб**) або кілька рецептор-асоційованих кіназ (наприклад **сорафеніб**).
- Деякі моноклонали діють безпосередньо на поверхневі білки лімфоцитів, що спричиняє лізис (наприклад **ритуксимаб**), тим самим запобігаючи проліферації.

парагіну, препарат чинить достатньо вибіркову дію і справляє дуже незначний пригнічувальний вплив на кістковий мозок, слизову оболонку травного тракту або волосяних фолікулів. Він може зумовлювати нудоту та блювання, пригнічення центральної нервової системи, анафілактичні реакції та ураження печінки.

Гідроксикарбамід

▼ **Гідроксикарбамід** (гідроксисечовина) – це аналог сечовини, який інгібує рибонуклеотидредуктазу, тим самим перешкоджаючи перетворенню рибонуклеотидів у дезоксирибонуклеотиди. Його переважно призначають для лікування *поліцитемії rubra vera* (мієлопроліферативного захворювання еритроцитарної лінії) та (в минулому) хронічного мієлолейкозу. Його застосування (у дещо менших дозах) при серповидно-клітинній анемії описано в розд. 25. Він має відомий спектр небажаних ефектів, значно пригнічує кістковий мозок.

Бортезоміб

▼ **Бортезоміб** – трипептид, що містить бор, який інгібує клітинну протеасомну функцію. Клітини, що швидко діляться, більше чутливі, ніж нормальні клітини, до цього препарату, що робить його ефективним протипухлинним засобом. Препарат здебільшого використовують для лікування мієломи (клональна злоякісність плазматичних клітин).

Талідомід

▼ Дослідження відомого тератогенного ефекту **талідоміду** показали, що він впливає на транскрипцію генів, ангіогенез та функцію протеасом, що призвело до випробувань його ефективності як протипухлинного препарату[8]. Зрештою, він виявився ефективним при мієломі, і в наш час широко використовується. Основним побічним ефектом талідоміду, крім тератогенезу (не має значення при лікуванні мієломи), є периферична нейропатія, що призводить до необоротної слабості та втрати чутливості. Він також збільшує частоту тромбозів та інсультів.

Вважається, що похідне талідоміду **леналідомід** дає менші побічні ефекти, але на відміну від талідоміду може спричинити пригнічення функції кісткового мозку та нейтропенію.

Модифікатори біологічної відповіді та інші

▼ Агенти, які посилюють реакцію хазяїна, називаються *модифікаторами біологічної відповіді*. Деякі препарати, зокрема інтерферон-α (та його пегільовані похідні), використовують при лікуванні деяких солідних пухлин та лімфом, у певних випадках пухлин нирок призначають **альдеслейкін** (рекомбінантний інтерлейкін-2). **Третиноїн** (форма вітаміну А; див. розд. 28) – це потужний індуктор диференціації лейкозних клітин і використовується як доповнення до хіміотерапії, щоб викликати ремісію. Споріднена сполука – це **бексаротен**, антагоніст ретиноїдних рецепторів X (див. розд. 3), який інгібує проліферацію та диференціювання клітин.

Порфімер і **темопорфін** є фотосенсибілізувальними гематопорфіриновими препаратами. Вони накопичуються в клітинах і вбивають їх при збудженні світлом відповідної довжини хвилі. Зазвичай їх використовують у тих випадках, коли джерело світла може бути вибірково спрямоване на пухлину (наприклад у разі обструкції стравоходу пухлиною).

СТІЙКІСТЬ ДО ПРЕПАРАТІВ ПРОТИ РАКУ

Стійкість, яку неопластичні клітини виявляють до цитотоксичних препаратів, вважається *первинною* (наявна тоді, коли препарат використовується вперше) або *набутою* (виникає під час лікування препаратом). Набута резистентність може бути наслідком будь-якої *адаптації* пухлинної клітини або *мутації* з появою клітин, які є менш сприйнятливі або стійкі до препарату, а отже, мають вибіркову перевагу перед чутливими клітинами. Далі представлено приклади різних механізмів опору. Див. Mimeault et al. (2008) для критичного оцінювання цього питання.

- *Зменшення накопичення цитотоксичних препаратів* у клітинах як наслідок підвищеної експресії клітинної поверхні, енергозалежних білків транспортерів лікарських засобів. Цей механізм відповідальний за стійкість до багатьох структурно несхожих протипухлинних препаратів (наприклад, доксорубіцину, вінбластину та дактиноміцину; Gottesman et al., 2002). До цієї групи транспортерів належить *Р-глікопротеїн* (P-gp/MDR1; див. розд. 9). Р-глікопротеїн захищає клітини від токсинів навколишнього середовища. Він діє як гідрофобний «пилосос», збираючи сторонні хімікати, наприклад лікарські засоби, коли вони надходять у клітинну мембрану, і «виганяючи» їх. Нецитотоксичні засоби, що оборотно впливають на мультирезистентність, досліджуються як потенційні доповнення до лікування.
- *Зменшення кількості лікарського засобу, що поглинається клітиною* (наприклад у разі метотрексату).
- *Недостатня активація препарату*. Деякі препарати вимагають метаболічної активації для прояву їх протипухлинної дії. Якщо це не вдасться, вони можуть бути неефективними. Наприклад, перетворення фторурацилу в FdUMP, фосфорилювання цитарабіну та перетворення меркаптопурину в чужорідний нуклеотид.
- *Збільшення інактивації* (наприклад, цитарабіну та меркаптопурину).
- *Підвищена концентрація таргетного ферменту* (метотрексат).
- *Зниження потреби в субстраті* (кризантаспаза).
- *Збільшення використання альтернативних метаболічних шляхів* (антиметаболіти).
- *Швидке відновлення медикаментозного пошкодження ДНК* (алкілувальні препарати).
- *Змінена активність мішені, наприклад зміни топоізомерази II* (доксорубіцин).
- *Мутації в різних генах*, що породжують стійкість молекули-мішені. Наприклад, ген *p53*, C481S мутація гена BTK, що виникає в разі резистентності до ібрутинібу та надмірна експресія сімейства генів *Bcl-2* (кілька цитотоксичних препаратів).

[8] Раніше було виявлено, що талідомід, коли його застосовують як заспокійливий засіб, зумовлює зменшення шкірних проявів прокази (розд. 52). Препарат схвалений для цього показання, а також для лікування мієломи.

КОМБІНОВАНА ТЕРАПІЯ

Застосування при лікуванні комбінації протиракових засобів збільшує цитотоксичність проти ракових клітин, але необов'язково відбувається підвищення загальної токсичності. Наприклад, метотрексат, який переважно виявляє мієлосупресивну токсичність, може бути використаний у схемі з вінкристином, який дає здебільшого нейротоксичний ефект. Кілька препаратів з низькою мієлотоксичністю, наприклад цисплатин та блеоміцин, є хорошими кандидатами для комбінації. Також лікування комбінаціями препаратів зменшує можливість розвитку резистентності до окремих препаратів. Ліки часто вводять у великих дозах за кілька курсів з перервами у 2–3 тиж. між курсами, а не в невеликих дозах безперервно, оскільки це дає змогу кістковому мозку регенерувати під час інтервалів. Крім того, було показано, що загальна доза препарату є більш ефективною, якщо вводити її одноразово або поділивши на дві великі дози, ніж при багаторазових малих дозах.

КОНТРОЛЬ БЛЮВАННЯ ТА МІЄЛОСУПРЕСІЇ

БЛЮВАННЯ

Нудота і блювання, спричинені багатьма хіміотерапевтичними засобами, є серйозним стримувальним фактором для дотримання пацієнтами комплаєнсу (див. також розд. 31). Це особлива проблема із цисплатином, але також ускладнює терапію багатьма іншими сполуками, такими як алкілувальні препарати. Антагоністи рецепторів 5-гідрокситриптаміну (HT_3), такі як **ондансетрон** або **гранісетрон** (див. розд. 16 та 31), ефективні проти цитотоксичного блювання, спричиненого лікарськими засобами, і покращили хіміотерапію цисплатином. З інших доступних протиблювотних засобів **метоклопрамід**, що вводиться внутрішньовенно у високих дозах, виявився ефективним. Його часто поєднують із дексаметазоном (розд. 34) або **лоразепамом** (розд. 45), які ще більше зменшують небажані ефекти хіміотерапії. Оскільки метоклопрамід зазвичай дає екстрапірамідні побічні ефекти в дітей та молодих людей, його можна замінити **дифенгідраміном** (розд. 27).

МІЄЛОСУПРЕСІЯ

Мієлосупресія обмежує використання багатьох протипухлинних засобів. Режими, запропоновані для подолання проблеми, включають видалення частини власного кісткового мозку пацієнта, очищення його від ракових клітин (з використанням специфічних моноклональних антитіл) і заміщення його після завершення цитотоксичної терапії. На сьогодні дотримуються протоколу, при якому відбирають з крові порції стовбурових клітин, кількість яких збільшується після введення фактора росту **молграмостиму**, а також збільшується *in vitro* за допомогою факторів подальшого гемопоетичного росту (розд. 26). Використання таких факторів росту після заміни кісткового мозку були в деяких випадках успішними. Також в екстрагований кістковий мозок уводять мутований ген, що надає стійкість до багатьох лікарських засобів, тому при їх заміні, клітини кісткового мозку (але не ракові клітини) будуть стійкими до цитотоксичної дії протипухлинних препаратів. **Фолінову кислоту** можна призначати додатково для профілактики анемії або як «порятунок» після застосування високих доз метотрексату.

МАЙБУТНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Як уже оцінив читач, наш нинішній підхід до хіміотерапії раку охоплює еклектичну суміш ліків – тих, які давно застосовують, і сучасних препаратів – у спробі вибіркового спрямування на ракові клітини. Справжній терапевтичний прогрес був досягнутий, хоча «рак» як хвороба (насправді багато різних захворювань з подібним результатом) залишається серйозною проблемою для майбутніх поколінь дослідників. У цій терапевтичній сфері, ймовірно, більше, ніж в будь-якій іншій, тривають дискусії щодо ризику – користі лікування, питання якості життя пацієнтів посідає центральне місце і залишається важливою проблемою (див. Duric і Stockler, 2001; Klastersky і Paesmans, 2001).

З останніх найбільш інноваційних досягнень у медикаментозній терапії було застосування інгібіторів тирозинкінази та біофармацевтичних препаратів. Інші препарати типу інгібітора кінази перебувають на стадії активного дослідження (див. Vargas et al., 2013), а також препарати, що пригнічують ангіогенез (подібні до бевацизумабу; див. Ferrarotto і Hoff, 2013). Нові засоби проти рецептора HER2 при раку грудної залози були розглянуті Abramson і Arteaga (2011). Warner і Gustafsson (2010) наголошують на можливості відкриття нової ізоформи рецептора естрогену для лікування гормонозалежного раку грудної залози та інших видів раку. Останні досягнення інгібіторів BTK передусім спрямовані на нецитотоксичні сигнальні механізми, використання імунних інгібіторів контрольних точок для відновлення стану імунної системи, щоб вона могла розпізнати та знищити ракові клітини – цікаві парадигми інтелектуального дизайну майбутнього створення препарату проти раку. Більше того, використання генетично модифікованих клітин як «живого препарату» протипухлинної терапії стають реальністю. Наприклад, химерний антиген рецепторної Т-клітини (клітини CAR-T) був схвалений для лікування гострого лімфобластного лейкозу у дослідженнях, що тривають для інших видів раку. Ці клітини експресують модифіковані поширювані антигени, що націлюються і вбивають ракові клітини. Досягнення в технології редагування генів (на-

приклад, CRISPR-Cas9 та TALEN) дали змогу пацієнтам отримати змінені Т-клітини, які вбивають рак, або вироблені власні Т-клітини, або від донора (Delhove і Qasim, 2017). Вражаючий прорив щодо цих «живих ліків» був виявлений у пацієнтів, в яких попереднє лікування було неефективним із застосуванням стандартної хіміотерапії.

▼ Накопичуються епідеміологічні та експериментальні докази, які свідчать, що тривале застосування інгібіторів циклооксигенази (ЦОГ) (див. розд. 27) захищає від раку травного тракту і, можливо, інших органів. Ізоформа ЦОГ-2 надмірно виражена у близько 85 % випадків раку, а простаноїди, що походять із цього джерела, можуть активувати сигнальні шляхи, які допомагають клітинам виходити з апоптотичної смерті. Дані літератури були суперечливі, але наявні на сьогодні докази схиляють до думки, що ЦОГ-2 – потенційно важлива мішень для створення протипухлинних препаратів (див. Khan et al., 2011). Тому інгібітори ЦОГ-2 можуть бути ефективними при лікуванні деяких видів раку, окремо або в поєднанні зі звичайними хіміотерапевтичними засобами (Ghosh et al., 2010; Kraus et al., 2013). Як не дивно, але деякі автори (Gurpinar et al., 2013) стверджують, що механізм дії цих інгібіторів у моделях раку не пов'язаний з інгібуванням ЦОГ. Без сумніву, ці очевидні парадокси з часом будуть вирішені.

Велика робота спрямована на генотипування пухлинної тканини як керівництво з вибору найкращої комбінації ліків для застосування в окремого пацієнта, з огляду на конкретну генетику аномалії, наявну в пухлинних клітинах (див. Patel et al., 2013; Dagogo-Jack і Shaw, 2018). Такий підхід ще на ранніх стадіях є прикладом персоналізованої медицини (див. розд. 12) і починає давати перспективні результативні підходи до оптимізації лікування, адаптовані до індивідуальних випадків різних видів раку, таких як меланома та рак легень. Очікується, що цей підхід швидко розвиватиметься. Аналіз циркулюючої пухлинної ДНК у крові – це можливість запобігання необхідності біопсії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ТА РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Основний підручник

Airley, R., 2009. Anticancer Drugs. Wiley-Blackwell, Chichester. (*Підручник охоплює всі аспекти від базової фармакології до клінічного використання.*)

Механізми канцерогенезу

Buys, C.H.C.M., 2000. Telomeres, telomerase and cancer. N. Engl. J. Med. 342, 1282–1283. (*Чітке, стисле висвітлення.*)

Chambers, A.F., Groom, A.C., MacDonald, I.C., 2002. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. Nat. Rev. Cancer 2, 563–567. (*В огляді наголошено на важливості метастазів у більшості випадків смертей від раку, обговорено механізми, пов'язані з метастазуванням, і вказано на можливість використання їх при розробленні протипухлинних препаратів.*)

Croce, C.M., 2008. Oncogenes and cancer. N. Engl. J. Med. 358, 511. (*Хороший огляд найбільш значущих онкогенів, які беруть участь у канцерогенезі.*)

Griffioen, A., Molema, G., 2000. Angiogenesis: potentials for pharmacologic intervention in the treatment of cancer, cardiovascular diseases and chronic inflammation. Pharmacol. Rev. 52, 237–268. (*Повний огляд, охоплює практично всі аспекти ангіогенезу та потенційні методи його модифікації для отримання протипухлинного ефекту.*)

Hanahan, D., Weinberg, R.A., 2011. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 144, 646–674. (*Чудовий огляд механізмів, що лежать в основі канцерогенезу, розвитку раку та метастазування.*)

Mimeault, M., Hauke, R., Batra, S.K., 2008. Recent advances on the molecular mechanisms involved in the drug resistance of cancer cells and novel targeting therapies. Clin. Pharmacol. Ther. 83, 673–691. (*Комплексний огляд, що охоплює всі аспекти галузі.*)

Weinberg, R.A., 1996. How cancer arises. Sci. Am. 275 (3), 62–70. (*Простий, зрозумілий огляд, перелік основних онкогенів, генів-супресорів пухлин і клітинного циклу; чудові діаграми.*)

Протипухлинна терапія

Gottesman, M.M., Fojo, T., Bates, S.E., 2002. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. Nat. Rev. Cancer 2, 48–56. (*Окреслено клітинні механізми резистентності; описує АТФ-залежні транспортери, наголошуючи на тих, що є при онкологічних захворюваннях людини; розглянуто стратегії боротьби з резистентністю.*)

Krause, D.S., Van Etten, R., 2005. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. N. Engl. J. Med. 353, 172–187. (*Відмінний огляд тирозинкіназ як мішеней; гарні діаграми та таблиці, а також добре читабельний стиль.*)

Savage, D.G., Antman, K.H., 2002. Imatinib mesylate – a new oral targeted therapy. N. Engl. J. Med. 346, 683–693. (*Огляд з детальним висвітленням цього препарату для лікування хронічного мієлолейкозу; дуже гарні схеми.*)

Нові напрями та різне

Abramson, V., Arteaga, C.L., 2011. New strategies in HER2-overexpressing breast cancer: many combinations of targeted drugs available. Clin. Cancer Res. 17, 952–958. (*Переважно йдеться про способи оптимізації використання наявних біологічних препаратів, а також обговорюється кілька нових терапевтичних напрямів.*)

Dagogo-Jack, I., Shaw, A.T., 2018. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies. Nat. Rev. Clin. Oncol. 15, 81–94. (*Чудовий огляд гетерогенності пухлини та персоналізованої терапії.*)

Delhove, J.M.K.M., Qasim, W., 2017. 2017 genome-edited T Cell therapies. Curr. Stem Cell Rep. 3 (2), 124–136.

Duric, V., Stockler, M., 2001. Patients' preferences for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. Lancet Oncol. 2, 691–697. (*Назва говорить сама за себе; вивчення питань якості життя пацієнтів.*)

Ferrarotto, R., Hoff, P.M., 2013. Antiangiogenic drugs for colorectal cancer: exploring new possibilities. Clin. Colorectal Cancer 12, 1–7. (*Хороший огляд цієї галузі, клінічний за тоном і змістом.*)

Ghosh, N., Chaki, R., Mandal, V., Mandal, S.C., 2010. COX-2 as a target for cancer chemotherapy. Pharmacol. Rep. 62, 233–244. (*Чудовий огляд цієї, часто суперечливої, галузі.*)

Gurpinar, E., Grizzle, W.E., Piazza, G.A., 2013. COX-independent mechanisms of cancer chemoprevention by anti-inflammatory drugs. Front. Oncol. 3, 1–81. (*Протилежний погляд на мішені дії інгібіторів ЦОГ-2 при раку. Цікаве до прочитання.*)

Keith, W.N., Bilsland, A., Hardie, M., Evans, T.R., 2004. Drug insight: cancer cell immortality – telomerase as a target for novel cancer gene therapies. Nat. Clin. Pract. Oncol. 1, 88–96.

Khan, Z., Khan, N., Tiwari, R.P., Sah, N.K., Prasad, G.B., Bisen, P.S., 2011. Biology of COX-2: an application in cancer therapeutics. Curr. Drug Targets 12, 1082–1093.

Klastersky, J., Paesmans, M., 2001. Response to chemotherapy, quality of life benefits and survival in advanced non-small lung cancer: review of literature results. Lung Cancer 34, S95–S101. (*Ще одна стаття, яка розглядає питання якості життя, пов'язані з хіміотерапією.*)

Kraus, S., Naumov, I., Arber, N., 2013. COX-2 active agents in the chemoprevention of colorectal cancer. Recent Results Cancer Res. 191, 95–103.

Patel, L., Parker, B., Yang, D., Zhang, W., 2013. Translational genomics in cancer research: converting profiles into personalized cancer medicine. Cancer Biol. Med. 10, 214–220. (*Обговорюються перспективи персоналізованої терапії раку на основі генотипування.*)

Tookman, L., Roylance, R., 2010. New drugs for breast cancer. Br. Med. Bull. 96, 111–129. (*Легкий для читання звіт про використання та дію біологічних препаратів при раку грудної залози та огляд деяких перспективних нових результатів у цій галузі. Рекомендовано.*)

Vargas, L., Hamasy, A., Nore, B.F., Smith, C.I., 2013. Inhibitors of BTK and ITK: state of the new drugs for cancer, autoimmunity and inflammatory diseases. Scand. J. Immunol. 78, 130–139. (*Чудовий опис цієї галузі разом з обговоренням мутацій «втрати функції» кіназ, які можуть спричиняти рак. Хороші діаграми.*)

Warner, M., Gustafsson, J.A., 2010. The role of estrogen receptor beta (ERbeta) in malignant diseases – a new potential target for antiproliferative drugs in prevention and treatment of cancer. Biochem. Biophys. Res. Commun. 396, 63–66. (*Назва зрозуміла. Стаття, яка змушує задуматися, якщо вас цікавлять рецептори до естрогену та рак.*)

Корисні вебресурси

http://www.cancer.org/. (*Американський еквівалент вебсайту нижче. Найкращі розділи для вас – це розділи з позначкою «Пошукачі медичної інформації та професіонали».*)

http://www.cancerresearchuk.org/. (*Вебсайт Cancer Research UK, найбільшої благодійної організації з раку у Великій Британії. Містить цінні дані про епідеміологію та лікування раку, включаючи посилання на клінічні дослідження. Відмінний ресурс.*)