



Кабулов Мэлс Кабулович

Медицинский институт Каракалпакстана, Республика Узбекистан, г. Нукус

ЎЗБЕКИСТОНДА РАК ПИЩЕВОДАНИНГ ЗИМНАВИЙ ИММУНОТЕРАПИЯСИ

Кабулов Мэлс Кабулович

Қорақалпоғистон тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Нукус ш.

MODERN IMMUNOTHERAPY OF ESOPHAGEAL CANCER

Kabulov Mels Kabulovich

Karakalpakstan Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Nukus

e-mail: info@kkmeduniver.uz

Резюме. Ушбу мақолада қизилўнғач саратони иммунотерапиясининг самарадорлигини қиёсий таҳлил қилиш берилган. Ушбу касаллик глобал миқёсда, айниқса Қорақалпоғистон Республикаси учун долзарб муаммо бўлиб, унда аҳоли орасида касалланиш даражаси ва йиллик ўлим кўрсаткичи юқори эканлиги кузатилади (беморларнинг 60 фоизи таъхис қўйилган кундан бошлаб 1 йил ичида вафот этади). Ушбу кўрсаткичлар янги даволаш усулларини жорий этиш зарурлигини тақозо этади. Шунинг учун замонавий онкологиянинг инқилобий усули сифатида тан олинган қизилўнғач саратони иммунотерапияси ҳақида кенг маълумот жуда муҳимдир. Қизилўнғач саратони билан оғриган беморларни даволашда иммунотерапия қўлланилгандан сўнг, 2-3 йиллик омон қолиш даражаси 30-50% га узади. Иммунотерапиядан сўнг асоратлар камдан-кам ҳолларда кузатилади ва беморлар ушбу процедуранг энгил ўтказадилар.

Калим сўзлар: қизилўнғач саратони, иммунотерапия, саратон касаллигини даволаш, даволаш самарадорлиги.

Abstract. This article presents a comparative analysis of the effectiveness of immunotherapy for esophageal cancer. This disease is an urgent problem on a global scale, especially for the Republic of Karakalpakstan, where there is a high incidence and annual mortality among the population (60% of patients die within 1 year from the moment of diagnosis). These indicators dictate the need to introduce new methods of treatment. Therefore, extensive information about esophageal cancer immunotherapy, which is recognized as a revolutionary method of modern oncology, is vital. After the use of immunotherapy in the treatment of patients with esophageal cancer, the 2-3-year survival rate increases by 30-50%. Complications after immunotherapy are rare, and patients tolerate this procedure more mildly.

Keywords: esophageal cancer, immunotherapy, cancer treatment methods, treatment effectiveness.

Введение. По данным Международного Агентство по изучению рака (International Agency for Research on Cancer – IARC) в 185 государствах мира в 2020 году первично зарегистрировано 13,3 млн больных со злокачественными новообразованиями. За этот же год умерли от рака 10 млн человек [22]. В структуре онкологических заболеваний рак пищевода в мире занимает восьмое место, и шестое - по смертности [14].

В Республике Узбекистан в 2019 году заболеваемость раком пищевода на 100.000 населения составила 2,3, а в Республике Каракалпакстан – 7,2 [19].

Рак пищевода является наиболее агрессивной злокачественной опухолью с крайнее небла-

гоприятным прогнозом: смертность в первом же году жизни с момента установления диагноза составляет 60% [11].

В настоящее время применяются более 20 методов лечения рака пищевода. В данной статье мы решили представить мировые успехи по иммунотерапии рака пищевода.

Иммунная система состоит из различных типов специализированных белых кровяных клеток (в том числе лимфоцитов), которые атакуют патогенные микроорганизмы и других «захватчиков». В центре внимания современной иммунотерапии рака находятся два типа лимфоцитов: Т – клетки и естественные клетки – киллеры (NK – клетки) [8, 17].



Рис. 1. Опухоли, при которых применяются иммуноонкологические препараты

Иммунотерапия рака – новейший перспективный метод лечения онкозаболеваний, принцип которого заключается в активации иммунной системы и восстановлении её способностей атаковать и уничтожить злокачественные клетки, а также предотвращает метастазирование (распространение) рака.

Иммунотерапия помогает организму человека тремя ключевыми способами:

1. Стимулирует иммунную систему, чтобы повысить интенсивность её атаки на опухолевые клетки;
2. Помогает организму с дополнительными компонентами, способствующими им лучше бороться;
3. Обучает иммунную систему распознавать или диагностировать клетки, которые являются

злокачественными или аномальными по своей природе.

В клинической онкологии иммунотерапию начали применять за последние 40 лет и впервые были использованы при лечении лейкоза и лимфомы человека [12].

Онкоиммунологи и иммунотерапевты рекомендуют в основном 4 различных типа иммунотерапии:

1. Моноклональные антитела, которые создаются в лаборатории и вводятся с антителами больного, чтобы помочь бороться с раком [16].
2. Онкологическая вирусная терапия [2].
3. Т-клеточная терапия [4].
4. Противораковые вакцины [1].

Большинство исследователей - онкоиммунологов констатируют, что после иммунотерапии получены революционные результаты в лечении

онкологических заболеваний. Подтверждением вышесказанного является вручение Нобелевской премии по медицине за 2018 год американцу Джеймсу Аллисону и японцу Тасуку Хондзэ за революционную методику иммунотерапии раковых заболеваний с использованием Т-клеток. Им удалось выявить, что иммунитет пациента можно «настроить» на борьбу с онкологическими заболеваниями [4].

«Эпохальные открытия этих двух лауреатов стали поворотным пунктом в нашей борьбе с раком» - говорится в решении Нобелевского комитета.

Иммунотерапия известна в течение последних 40 лет и широко применяется при лечении 16 видов злокачественных опухолей человека (рис. 1), в том числе при раке яичников, легкого, молочной железы, меланоме, раке желудка, предстательной железы, раке почки, лейкозе, гемобластозах, раке пищевода и других локализаций [5, 10, 17].

В настоящей работе более подробно излагаются возможности и эффективности иммунотерапии при лечении больных раком пищевода. Данное заболевание наиболее широко распространено в Азиатском регионе, так называемый «азиатский пояс», куда относятся Китай, Япония, Иран, Туркменистан, Казахстан и Каракалпакстан [11].

Ввиду того, что рак пищевода является наиболее агрессивной злокачественной опухолью, онкологи, хирурги, радиологи, рентгенологи, иммунологи, генетики, молекулярные биологи и инженерно-технические сотрудники создают новые методы диагностики и лечения рака пищевода.

Для организации и использования в клинике иммунотерапии нужны следующие ключевые лаборатории: 1) гистологическая; 2) иммуногистохимическая; 3) молекулярно-генетическая.

Механизм развития рака пищевода настолько сложен, что в науке известно 5 подтипов гистологической структуры и поэтому высокая мутационная нагрузка опухолей пищевода вырабатывают большое количество опухолевого белка – рецептора HER-2 (Human epidermal growth factor receptor-2) и PD-L1 экспрессии. PD-L1 – это трансмембранный белок, легенд к рецептору PD-1. При связывании к рецептору PD-1 на цитотоксических лимфоцитах блокирует их цитотоксическую активность.

PD-1 в норме участвует в физиологическом механизме подавления аутоиммунных реакций. При экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками данный белок участвует в механизмах ускользания от иммунного контроля. Это обстоятельство затрудняет создать противоопухолевые иммунные препараты. На сегодняшний день в мире разрабо-

тан 21 вид противоопухолевых иммунопрепаратов (лекарств), которые используются в дополнительном лечении больных раком пищевода [5,10]. В настоящее время доступно лишь 4 препарата, они помогают собственной иммунной системе человека находить и уничтожить раковые клетки. Наиболее эффективными считаются препараты таргетной терапии (прямое попадание противоопухолевых препаратов только на мишень опухолевой клетки) которые нацелены на белки, рецепторы HER-2 и против рецептора PD-L1 при положительной опухолевой экспрессии. К таким препаратам относятся: Ниволумаб, пембролизумаб (Китруда), трастузумаб, рамуцирумаб, которые блокируя PD-1 повышают иммунный ответ против раковых клеток, что помогает уменьшить опухоли в размере или замедлить их рост [13].

По данным А.И.Буйнаковой [1] применение иммунопрепарата Ниволумаб при раке пищевода в два раза увеличивает время до рецидива заболевания – до 22,4 месяца по сравнению с 11 месяцами у пациентов принимавших плацебо.

Самый последний разрешенный иммунотерапевтический препарат Китруда (пембролизумаб) была применена у 628 больных с местнораспространенным, неоперабельным плоскоклеточным раком пищевода и аденокарциномой пищеводно-желудочного перехода. Лечение были успешными в группе больных раком пищевода с опухолевой экспрессией PD – L1 (за счет блокирования рецептора), если заболевание прогрессировало после, одной системной линии против опухолевой терапии. Следует заметить, что некоторые виды рака пищевода содержат слишком много белка HER-2 на поверхности опухолевых клеток, которые могут способствовать росту опухолевых клеток [13].

Израильские онкологи [7] широко применяют трастузумаб при лечении рака пищевода. Этот лекарственный конъюгат [антитело+лекарственное средство], представляет собой моноклональное антитело, связанное с химиотерапевтическим препаратом. В этом случае анти – HER-2 – антитело действует как сигнал самонаведения, прикрепляясь к белку HER-2 на раковых клетках, доставляя химиотерапию непосредственно им. Этот препарат вводится внутривенно 1 раз в 3 недели. Это лечение относится к группе таргетной иммунотерапии, где доступен тест опухоли на её чувствительность к разным иммунным препаратам. Количество курсов врач подбирает индивидуально.

Ученые онкологи, иммунотерапевты Московской клиники Hadassah провели анализ рандомизированного многоцентрового, двойного слепого исследования, в котором участвовали 794 пациента раком пищевода, получивших неoadъювантную химиолучевую терапию. Пациенты были

рандомизированы в группу ниволумаба 240 мг каждые 2 недели в течение 16 недель, а затем 480 мг каждые 4 недели и была группа больных плацебо (внутривенное вливание без ниволумаба). Терапия по такой схеме проводилась в течение года. Основным критерием эффективности лечения была безрецидивная выживаемость. У пациентов, получивших ниволумаб медиана безрецидивной выживаемости составила 22,4 месяца, по сравнению с 11 месяцами в группе плацебо. При этом преимущество наблюдалось не зависимо от экспрессии PD-L1 и гистологического подтипа опухоли пищевода. Полученные данные потенциально расширяет возможности данного препарата и делает этот подход универсальным для всех пациентов со II и III стадией рака пищевода и кардиоэзофагеального перехода [6].

На ежегодной конференции Американского общества клинической онкологии представлены результаты III фазы клинического исследования иммунотерапии и комбинации иммунотерапии с химиотерапией с плоскоклеточной карциномой пищевода у 970 больных, не проходивших ранее курс иммуно – или химиотерапии. По данным авторов [21] комбинированная иммунотерапия с применением ниволумаба в дозе 3 мг/кг и ипилиумаба в дозе 1 мг/кг по сравнению ниволумаба + химиотерапии (цисплатин + 5 фторурацил) выживаемость при комбинированной иммунотерапии оказалась значительно выше у пациентов с PD-L1 положительным статусом опухоли (15,4 месяцев и 9,1 месяцев соответственно) [3].

Известный Израильский ученый, доктор Микаэль Хор-Ной [15] ставил вопрос «Станет ли иммунотерапия панацеей от рака?». Он считает, что «именно иммунотерапии предстоять победить рак».

В разработке и внедрении персонализированной иммунотерапии при лечении рака пищевода основную роль отводится применению в совокупности методов молекулярной онкологии, которая может дать четкую картину происходящих в действительности процессов в опухоли и выбора назначаемых препаратов.

Поэтому будущее медицины раковых заболеваний все больше и больше движется в направлении персонализированной (индивидуальной) терапии опухолей. Потому что не у всех пациентов с одним и тем же типом рака лекарственные противоопухолевые препараты одинаково эффективны. Одна опухоль не аналогична другой, различные генетические вариации могут изменить ответ раковой опухоли на лекарственные препараты или сделать её более уязвимой к определенным веществам [18, 20].

Заключение. Таким образом, из представленных данных стало очевидным, что иммунотерапия – один из прорывных методов лечения ра-

ка. При лечении рака пищевода существуют уже несколько препаратов (Новолумаб, Китруда, ипилиумаб, трастузумаб, и др), которые назначаются на этапе неоадьювантной химиолучевой терапии или адьювантной терапии (после операции, химиолучевой терапии) с целью уничтожения раковых клеток и микрометастатических очагов после удаления опухоли. Иммунотерапия переносится более легко, признаки при интоксикации гораздо меньше, чем химиотерапии, особенно у больных с положительной экспрессией HER-2 и PD-L1. При моноиммунотерапии эффективность лечения больных достигается 30%, а при двойной иммунотерапии до 55% пациентов раком пищевода.

В будущем ученые онкоиммунологи, молекулярные биологи и генетики разрабатывают персонализированную терапию рака с помощью тестов для определения изменений в геноме при опухоли, и осуществляют поиск препарата для лечения, который обеспечивает лучший результат в соответствии с обнаруженным изменением онкогена.

Литература:

1. Балдуева И.А. Противоопухолевые вакцины //Практическая онкология. 2003. Т.4. №3. – с. 157–166.
2. Вирусная терапия рака: новый уровень //stimul-online. 17.09.2018
3. Волков Н.М. Новые и перспективные комбинации иммунотерапевтических препаратов: TIGIT // Практическая онкология. 2021. Т.22. №1. – с. 22–32.
4. Воронов Н. Нобелевскую премию по медицине 2018 года присудили за прорыв в лечении рака. РИА Новости 1.10.2018 // Интернет: www.bbc.com.
5. Жуков Н.В. Иммунотерапия рака в вопросах и ответах. //onconet-online, 2020.
6. Иммунотерапия ниволумабом одобрена у пациентов с раком пищевода после хирургического лечения и химиолучевой терапии //https://hadassah.moscow
7. Иммунотерапия рака пищевода в Израиле // www.resultmed.com
8. Иммунология рака – революция в лечении онкозаболеваний. Добрый прогноз. //dobro-clinic-immnote
9. Иммунотерапия: перспектива, типы, лечение. Плюсы и минусы // https://ghealth121.com
10. Имянитов Е.Н. Фундаментальная онкология в 2020 году: обзор наиболее интересных открытий //Практическая онкология. 2021. Т.22. №1. – с. 1–8.
11. Кабулов М.К. Ранний рак пищевода. – Ташкент: Изд. «ФАН» АНРУз, 2005. – с. 195.

12. Кадагидзе З.Г., Черткова А.И. Иммунная система и рак // Практическая онкология. 2016. Т.14. №2. – с. 62-73.
13. Китруда разрешен для лечения рака пищевода // <https://mosmedpreparaty.ru/>
14. Мерабшвили В.М. Динамика наблюдаемой и относительной выживаемости больных раком пищевода (популяционное исследование) // Вопросы онкологии, 2013. 59(2). – с. 41-46.
15. Микаэль Хор-Ной. Станет ли иммунотерапия панацеей от рака? // <http://114u.org.il/blog/about-israel> 17.02.2019.
16. Моисеенко В.М. Моноклональные антитела в лечении злокачественных опухолей // Практическая онкология. 2003. Т.4. №3. – с. 148-156.
17. Моисеенко В.М., Волков Н.М. История иммунотерапии рака // Практическая онкология. 2016. Т.17. №2. – с. 54-61.
18. Персонализированная терапия раковых заболеваний. Новости в онкологии // med-kontakt.ru
19. Тилляшайхов М.Н., Ибрагимов Ш.Н., Джанклич С.М. Состояние онкологической помощи населению республики Узбекистан в 2019 году. В сборнике. – Ташкент: Изд. «ФАН» АН РУз. 2020. – с. 165.
20. Федянин М.Ю. Персонализированная терапия в онкологии: настоящее и будущее // Злокачественные опухоли. 2015, №8. – с. 106-110.
21. Chau Zetae. Nivolumab plus ipilimumab or Nivo plus chemotherapy versus Chemo as first Line treatment for advanced esophageal squamous carcinoma (ESCC): First results of Check Mote 648 study. J.Clin. Incol, 2021, 39, (Suppl, 15)
22. Sung H., Ferlay I., Siegel R et al. Global Cancer statistic 2020 CA Cancer L. Clin, 2021, 71(3). P. 209-248.

СОВРЕМЕННАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ РАКА ПИЩЕВОДА

Кабулов М.К.

Резюме. В настоящей статье представлен сравнительный анализ эффективности иммунотерапии рака пищевода. Это заболевание является актуальной проблемой в мировом масштабе, особенно для Республики Каракалпакстан, где среди населения наблюдается высокая заболеваемость и годовичная летальность (60% больных умирают в течение 1 года с момента установления диагноза). Эти показатели диктуют необходимость внедрения новых методов лечения. Поэтому широкая информация об иммунотерапии рака пищевода, которая признана революционным методом современной онкологии, является жизненно необходимой. После применения иммунотерапии при лечении больных раком пищевода 2-3-х летняя выживаемость увеличивается на 30-50%. Осложнения после иммунотерапии наблюдаются редко, и пациенты переносят эту процедуру более мягко.

Ключевые слова: рак пищевода, иммунотерапия, методы лечения рака, эффективность лечения.