

УДК 616.71-006.3.04

ОСТЕОСАРКОМА ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ. ГЕНОМ-ОРИЕНТИРОВАННАЯ ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ

Берестенькова Т.В.

Лечебный факультет, 7 курс.

ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет

им. А.И. Евдокимова

Научный руководитель: аспирант НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского
Федосова Ю.А.

OSTEOSARCOMA DIAGNOSIS AND TREATMENT. GENOME ORIENTED TARGETED THERAPY

Beresten'kova T.V.

Existing standards for treatment of osteosarcoma need to be supplemented with new methods to combat this disease. It may become the targeted therapy, the effectiveness of which is already shown in various studies. In the long run, this method can lead to disease control and an increase in the life expectancy of patients. Existing standards for treatment of osteosarcoma need to be supplemented with new methods to combat this disease. It may become the targeted therapy, the effectiveness of which is already shown in various studies. In the long run, this method can lead to disease control and an increase in the life expectancy of patients. Existing standards for treatment of osteosarcoma need to be supplemented with new methods to combat this disease. It may become the targeted therapy, the effectiveness of which is already shown in various studies. In the long run, this method can lead to disease control and an increase in the life expectancy of patients.

Ключевые слова: остеосаркома, таргетная терапия, адъювантная химиотерапия, геном-ориентированная терапия, osteosarcoma, targeted therapy, adjuvant chemotherapy, genome-oriented therapy

Актуальность. Остеосаркома (ОС) - это редкая опухоль кости с заболеваемостью 3,4 случая на 1 млн человек в год. Показатель 5-летней общей выживаемости для классических ОС до появления химиотерапии составлял 20%. В 1970-х годах введение адъювантной химиотерапии при лечении ОС резко увеличило этот показатель до 50%. Современные стандарты лечения демонстрируют 5-летнюю общую выживаемость более 65%. Однако за последние 10 лет значительного увеличения выживаемости не было достигнуто. Для увеличения эффективности проводимой терапии необходимо исследование новых методов лечения. **Цели и задачи.** Изучить результаты исследований современных методов лечения и диагностики остеосаркомы, оценить их эффективность. **Материалы и методы.** Ретроспективный анализ научных статей за последние 5 лет. Используются информационные ресурсы Pubmed, Scholar.Google.com для поиска ключевых слов: osteosarcoma, osteogenic sarcoma, treatment, diagnosis. Исключены статьи с дублирующей

информацией. В результате отобрано 6 научных статей и мета-анализов. **Результаты.** Для диагностики используют рентгенографию (РГ), показывающую плохо очерченное повреждение, возникающее в метафизе кости, с остеобластными и/или остеолитическими участками, периостальной реакцией и массой мягких тканей. Магнитно-резонансная томография (МРТ) выявляет инвазию опухоли в мягкие ткани, уровень замены костного мозга, прорастание в граничащий сустав. Компьютерная томография (КТ) определяет кортикальные неровности, места переломов, минерализацию и поражение сосудов. Сцинтиграфия костей скелета показывает локализацию первичной опухоли, метастазы и расширение внутрикостной опухоли. Ангиография выявляет сосудистую анатомию. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) используется для оценки первичной опухоли и выявления метастатических очагов в других костях и органах. КТ и / или РГ органов грудной клетки должны быть выполнены для оценки легочных метастазов (наиболее распространенная локализация). Чрескожная пункционная биопсия имеет эффективность около 84%. Гистологически ОС делят на остеобластическую, хондробластическую или фибробластическую. Стандартные методы терапии: 1) хирургический, состоящий из различных способов резекции с последующей реконструкцией и ампутации; 2) неoadьювантная и адьювантная химиотерапия включают в себя схемы, содержащие метотрексат с лейковорином, доксорубин, цисплатин и ифосфамид. У пациентов с некрозом более 90% опухоли после проведения химиотерапии 5-летняя общая выживаемость составляла 82%, у пациентов с некрозом опухоли менее 90% аналогичный показатель был 68%. Современные экспериментальные и клинические исследования открывают новые перспективы в лечении ОС. Эксперименты с клеточными моделями опухолей на мышах продемонстрировали успехи геном-ориентированной таргетной терапии. Ингибитор циклоу-зависимой киназы (CDK) Dinaciclib значительно ингибировал опухоль с амплификацией CCNE1, которая экспрессирует белок Cyclin E. Эта мутация встречается у 33% пациентов. AZD1152 - специфический ингибитор авроракиназы B (AURKB), ключевого регулятора митоза, значительно снижал рост опухоли за счет усиления апоптоза в опухолях, имевших мутацию, связанную с амплификацией AURKB. У 23% пациентов наблюдается амплификация VEGFA и увеличение количества VEGFR2 (рецептора к VEGFA), применение сорафениба, мультикиназного ингибитора (в т.ч. VEGFR2, Raf-1 и b-Raf), значительно уменьшало объем опухоли. Ингибитор CDK AT7519 был эффективен в отношении опухоли, с мутантным геном MYC, мутация которого обнаружена у 39% пациентов. AT7519 в клиническом исследовании I фазы приводил к уменьшению опухоли более чем на 30%. CDK4 регулирует прогрессирование клеточного цикла во время фаз G1/S, амплифицируется в 11% случаев остеосаркомы. Применение

палбоциклиба (специфического ингибитора CDK4/6) продемонстрировало значительную задержку роста ОС. Другой белок Forkhead box M1 (FOXM1), обнаруженный у некоторых пациентов с ОС, так же участвует в контроле клеточного цикла и может быть целью палбоциклиба, так как он фосфорилируется CDK4/6. Оно необходимо для активности и стабилизации FOXM142. Нарушения сигнального пути PI3K-AKT-mTOR, который встречается у больных ОС, могут стать еще одной мишенью для терапии. При ОС отмечается потеря белка PTEN у 56% пациентов, а у некоторых пациентов - увеличение количества AKT1. Ингибитор AKT MK2206 значительно снижал рост опухоли, как и ингибитор mTOR рапамицин. Таким образом, ингибирование CDK для опухолей, амплифицированных MYC, было наиболее эффективной терапией с % индекса торможения роста опухоли (ИТРО) от 86% до 97% для двух разных вариантов мутации генов в ОС с использованием 3 разных «подходящих» препаратов. Ингибирование CDK4 или FOXM1 было на 2 месте по эффективности таргетной терапии с ИТРО в диапазоне 61-111%. ИТРО при использовании сорафениба при амплификации VEGFA составлял 79%, а аналогичный показатель для AZD1152, нацеленного на амплификацию AURKB, был 57%. Dinaciclib в отношении CCNE1 имел ИТРО от 54 до 94%. Препарат MK2206 (ингибитор AKT) имел ИТРО 61-67% в отношении пути AKT-PTEN. **Выводы.** Перспективные методы лечения на основе таргетной терапии могут стать хорошим дополнением к существующим стандартам лечения остеосаркомы. Результаты исследований показывают, что ОС очень неоднородна, а мутации генов представляют потенциально новые пути для целенаправленной, специфичной для пациента терапии этого заболевания. Важно отметить, что ни одно лекарственное средство не было универсально эффективным для всех вариантов ОС, что подчеркивает важность выявления генетического «портрета» опухоли для последующего лечения соответствующими таргетными препаратами.