



Профессор В.А. ГОРБУНОВА о прошлом, настоящем и будущем таргетной терапии

Таргетная терапия – одно из наиболее перспективных направлений лекарственного лечения онкологических заболеваний. Достижения молекулярной биологии позволяют определять мишени, а следовательно, разрабатывать новые, направленные на их поражение, лекарственные средства.

О том, какие препараты для таргетной терапии уже доступны российским пациентам, а какие готовятся к регистрации, – в беседе с заведующей отделением химиотерапии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, доктором медицинских наук, профессором Верой Андреевной ГОРБУНОВОЙ.



– Специалисты отделения химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина занимаются лекарственным лечением злокачественных опухолей. Какие направления представляют наибольший интерес с научной и практической точек зрения?

– Сегодня приоритетное направление нашей работы – таргетная терапия онкологических заболеваний. В отличие от классических цитотоксических препаратов, средства для таргетной терапии воздействуют на определенные мишени в клетках опу-

холи и представляют собой более целенаправленное лечение.

Практически для всех солидных опухолей, как и для гемабластомов, в настоящее время разработаны и введены в клиническую практику таргетные лекарства. Приоритетной опухолью в этом плане можно назвать почечно-клеточный рак, для лечения которого практически одновременно или на протяжении совсем небольшого периода времени появились 7 таргетных препаратов: сунитиниб, сорафениб, бевацизумаб, темсиро-

лимус, эверолимус, пазопаниб, акситиниб.

Для лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) зарегистрировано 4 таргетных препарата, рака толстой и прямой кишки – 5, рака молочной железы – 5, желудка – 1, меланомы – 1, сарком мягких тканей – 1, рака яичников – 1, гепатоцеллюлярного рака – 1.

– Это направление лекарственной терапии рака начало бурно развиваться уже более десяти лет назад...



Актуальное интервью

– Давно и успешно используется ингибитор c-kit иматиниб (Гливек), позволивший добиться почти трехкратного улучшения выживаемости больных с метастазами при гастроинтестинальных стромальных опухолях (ГИСО). Эти опухоли наиболее часто встречаются в желудке. Ранее, в 90-е годы XX века, Гливек применяли для лечения хронического миелолейкоза в качестве ингибитора онкопротеина BCR-Abl. Поскольку белки BCR-Abl и kit структурно похожи, иматиниб стали изучать при c-kit-положительных опухолях, в частности при ГИСО. Эффективность иматиниба составляет 70–80%. Перед назначением препарата необходимо провести иммуногистохимическое исследование опухоли, так как при определенном типе мутации c-kit (D842V) чувствительности к иматинибу нет. Препарат наиболее эффективен при мутации c-kit в 11-м экзоне, при мутации в 9-м экзоне лучший эффект наблюдался при дозе 800 мг, а не 400 мг в сутки, а мутация D842V определяет отсутствие чувствительности к Гливеку. В качестве второй линии лечения ГИСО недавно зарегистрирован еще один таргетный препарат – сунитиниб (Сутент), представляющий собой мульти-таргетный препарат, в том числе и антиангиогенный ингибитор. Как препарат третьей линии терапии ГИСО в США зарегистрирован регорафениб. Имамтиниб (Гливек) назначают и в качестве адъювантной терапии после радикальных операций. Последние исследования показали целесообразность адъювантной терапии длительностью три года в группе повышенного риска. Но иматиниб (Гливек) в какой-то степени – это уже «история» таргетной терапии. Сегодня каждый день, буквально каждый, приносит все новые достижения: из самых последних – это вемурафениб (Зелбораф) – для лечения меланомы с мутацией BRAF; второй новый препарат для такой высокозлокачественной опухоли, ко-

торой является диссеминированная меланома, – это ипилимумаб (Yervoy), анти-CTLA-4 таргетный иммуномодулятор.

Для лечения нейроэндокринных опухолей (НЭО) зарегистрирован эверолимус (Афинитор), а для НЭО поджелудочной железы – еще и сунитиниб (Сутент). Мы также имеем опыт лечения этими препаратами у больных НЭО.

Даже для такой до сих пор малочувствительной опухоли, как медуллярный рак щитовидной железы, недавно зарегистрирован препарат вандетаниб (Капрелса), дающий эффект у 45% больных.

– В РОНЦ им. Н.Н. Блохина проводятся исследования лекарственных средств, по результатам которых препарат получает разрешение к применению на территории Российской Федерации. Что нового следует ожидать в ближайшее время в области таргетной терапии самого распространенного онкологического заболевания – рака легкого?

– Рак легкого представляет сегодня серьезнейшую проблему, решением которой активно занимаются онкологи во всем мире. Рак данной локализации является лидирующей причиной смерти от онкологических заболеваний среди мужчин. В последнее время увеличилась заболеваемость и среди женщин. Для нашей страны проблема лечения рака легкого особенно актуальна, поскольку у нас большой процент взрослого населения курит.

Таргетная терапия НМРЛ – одно из наиболее динамично развивающихся направлений. При данной локализации уже имеются четко обозначенные показания для назначения таргетной терапии. Например, если ко мне приходит пациент с НМРЛ, я сначала должна получить заключение по молекулярно-генетическому исследованию его опухоли. При выявлении генетических и молекулярных нарушений в опухолевых образцах назначаются специфические ингибиторы. У больных с мутацией

гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) в качестве терапии первой линии показаны гефитиниб или эрлотиниб, поскольку более высокая эффективность и благоприятный профиль безопасности этих таргетных агентов по сравнению с традиционной платиносодержащей терапией – уже доказанный факт. Наш институт участвовал в исследованиях афатиниба – нового необратимого ингибитора тирозинкиназ рецепторов семейства EGFR и ErbB2. Появление афатиниба в клинической практике европейских и американских онкологов ожидается в конце текущего года, в России – в конце 2013 или в начале 2014 г., а мы уже обладаем опытом использования этого препарата и готовы делиться знаниями, полученными в ходе клинических испытаний.

Недавно найден целевой агент для еще одного подтипа НМРЛ – ALK-позитивного (мутация киназы анапластической лимфомы). В 2011 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) зарегистрировало ALK-ингибитор кризотиниб. Этот препарат, изучавшийся и в нашем институте, зарегистрирован и в России в декабре 2012 г. С успехом проходят клинические испытания нинтеданиб (BIBF 1120) – в комбинации с пеметрекседом и с доцетакселом.

– Следует ли ожидать в ближайшее время появления новых препаратов для лечения рака других локализаций?

– Несомненно, практически при каждой локализации злокачественных опухолей проводятся многочисленные клинические исследования.

Для рака молочной железы это новый иммуноконъюгат трастузумаба с эмтанзином (дериват мейтанзина) – T-DM1. В ходе клинического исследования, в котором изучалось применение препарата в монотерапии в сравнении с комбинацией капецитабина и лапати-

Онкология



Актуальное интервью

ниба у больных с HER2-позитивным раком молочной железы после прогрессирования на терапии таксанами с трастузумабом, медиана выживаемости без прогрессирования составила 9,6 и 6,4 месяца ($p < 0,001$) соответственно.

При ГИСО появились данные об эффективности регорафениба (Стиварга) в качестве терапии третьей линии после иматиниба и сунитиниба, и препарат уже зарегистрирован по этому показанию.

При саркомах мягких тканей зарегистрирован мультитаргетный ингибитор пазопаниб (Вотриент), оказавшийся эффективнее при сравнении с плацебо. Показано улучшение выживаемости без прогрессирования при применении ингибитора PI3K-Akt-mTOR-сигнального пути – ридафоролимуса. При раке толстой и прямой кишки (колоректальный рак – КРР) эффективнее использовать тест на мутации RAS (KRAS, NRAS и др.), а не только KRAS. Это несколько уменьшает процент больных для терапии моноклональными антителами к EGFR («дикий тип»), однако в то же время определяет группу для более целенаправленной терапии.

Кроме того, при КРР доказано улучшение показателей общей выживаемости при продолжении терапии бевацизумабом в сочетании с химиотерапией после пер-

вого прогрессирования болезни. Для лечения КРР появились два новых лекарства: афлиберцепт и регорафениб.

Афлиберцепт (Залтрап) – новый антиангиогенный таргетный препарат, эффективный в комбинации с режимом FOLFIRI при резистентности к первоначальному лечению.

Регорафениб (Стиварга) – мультитаргетный ингибитор – продемонстрировал улучшение выживаемости без прогрессирования болезни при метастатическом КРР, резистентном к химиотерапии, и зарегистрирован в США и по этому показанию.

При диссеминированной меланоме изучается комбинация двух иммуоингибиторов: ипилимумаба – CTLA-4 блокирующего антитела и ниволумаба – PD-1 блокирующего антитела. Уже в I фазе клинического изучения этой комбинации получены потрясающие результаты: 53% объективных эффектов с 18% полных терапевтических эффектов на момент первой оценки.

Бевацизумаб в сочетании с ириноканом эффективен при MGMT-неметилированной глиобластоме. Только недавно зарегистрирован вандетаниб, а уже появились данные об эффективности тирозинкиназного ингибитора рецепторов

RET, MET и VEGFR кабозантиниба (Cometriq) при метастатическом медуллярном раке щитовидной железы.

Не успели появиться 2 препарата для лечения диссеминированной меланомы, как в США были зарегистрированы еще 2 новых лекарства – дабрафениб и траметиниб. Особо следует отметить, что последние зарегистрированы и разрешены вместе с генетическими тестами (TNXID-BRAF), необходимыми для их назначения и определяющими наличие мутаций V600E или V600K в гене BRAF. Подобно этому и кризотиниб для лечения НМРЛ у больных с мутацией EML4-ALK в опухоли был зарегистрирован в США одновременно с FISH-тестом, определяющим EML4-ALK-транслокацию.

Все вышеперечисленные препараты, а также многие другие могут существенно расширить возможности лечения злокачественных опухолей в ближайшем будущем.

Таким образом, по мере развития науки изучаются возможности новых препаратов, разрабатываются схемы их применения, исследуются новые сочетания и режимы комбинированной таргетной терапии. В этой серьезной работе активное участие принимает и наш институт. ☺

Интернет-магазин медицинской книги

www.mbookshop.ru



- ≈ Только **НОВИНКИ**
- ≈ Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств
- ≈ Ежедневное обновление
- ≈ Без регистрации
- ≈ **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- ≈ Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- ≈ Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города. **Зайдите к нам!**