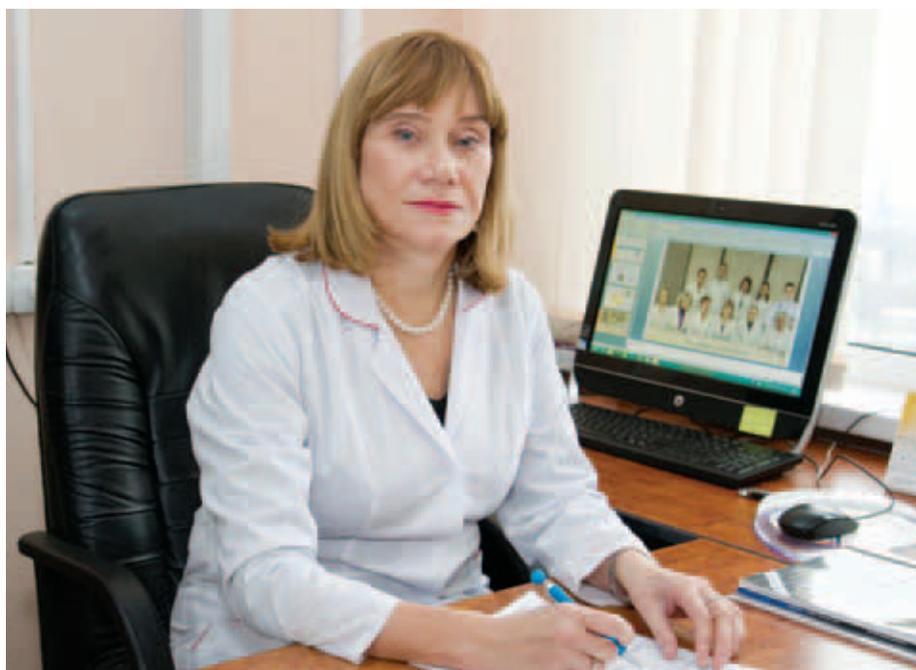




# Профессор В.А. ГОРБУНОВА о новых перспективных противоопухолевых препаратах



*О наиболее перспективных терапевтических подходах к лечению злокачественных новообразований, современных исследованиях в этой области и механизмах действия некоторых высокоэффективных препаратов рассказывает заведующая отделением химиотерапии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, доктор медицинских наук, профессор Вера Андреевна ГОРБУНОВА.*

**– Вера Андреевна, какое из современных направлений онкологии Вы считаете наиболее перспективным?**

– Современная клиническая онкология – одна из наиболее динамично развивающихся областей медицины. Например, в клинической практике США в настоящее время используется 125 противоопухолевых препаратов, которые упомянуты в справочнике под редакцией Де Вита, изданном в 2014 г. В справочнике Н.И. Переводчиковой описаны 145 противоопухолевых препаратов, в том числе противорвотных, то есть препаратов сопровождения. Среди множества различных направлений в первую очередь хо-

телось бы отметить наиболее актуальное – таргетную терапию, нацеленную на определенные мишени опухолевой клетки, инициирующие злокачественный рост. Образно говоря, точное попадание в цель обеспечивает максимальный эффект. В качестве примера приведу препарат иматиниб (Гливек), который продемонстрировал высокую эффективность у больных с хроническим миелолейкозом и стромальными гастроинтестинальными опухолями, или так называемыми стромальными саркомами. В мировой клинической практике используется до 50 новых таргетных препаратов; насчитывается 139 препаратов, которые либо разрешены

к использованию, либо находятся в фазах II и III клинических исследований. В России разрешены к применению 30 таргетных противоопухолевых лекарственных средств. Это свидетельствует о бурном развитии такого направления онкологии, как лекарственная терапия злокачественных опухолей.

Наличие большого количества противоопухолевых препаратов не препятствует созданию новых молекул, которые генерируются с поразительной скоростью. Сначала новые молекулы исследуются в условиях экспериментальной медицины, затем испытания продолжают в клинике. Не будет преувеличением сказать, что се-



## Актуальное интервью

годня в портфеле фармацевтических компаний насчитывается 100 и более новых молекул, находящихся на разных стадиях предклинических и ранних клинических испытаний.

**– Все ли таргетные препараты обладают таким же высокоточным действием, как иматиниб?**

– Отнюдь. Другие препараты менее точны и соответственно характеризуются меньшим противоопухолевым эффектом, меньшей активностью, вызывают меньший процент объективных ремиссий. Но для таргетной терапии характерно такое воздействие на опухоль, как ее стабилизация. Зачастую мы не видим объективного эффекта, проявляющегося в уменьшении размеров опухоли, но наблюдаем стабилизацию процесса, иногда достаточно длительную. Именно благодаря введению в клиническую практику большого количества таргетных препаратов мы научились контролировать опухолевый процесс, то есть удерживать его в стадии ремиссии или стабилизации. Опухоль в принципе характеризуется отсутствием клинической симптоматики. Именно поэтому так трудна ее диагностика. Опухоль увеличивается в размерах, а симптомы болезни при этом отсутствуют. Человек чувствует себя абсолютно здоровым, его ничто не беспокоит до тех пор, пока не начнется механическое препятствие или сдавливание опухоли жизненно важных структур либо поражение нервных стволов, что вызывает боль. Контроль опухолевого процесса или его стабилизация – это тоже хороший выход при диссеминированном онкологическом заболевании. Современные препараты сделали это возможным. На наш взгляд, перспективы очень хорошие, поскольку новые обнадеживающие научные достижения обсуждаются на каждом научном симпозиуме. Не стал исключением и последний XVIII Российский онкологичес-

кий конгресс, состоявшийся в ноябре 2014 г.

**– Насколько широко врачебное сообщество, различные клиники вовлечены в данные исследования?**

– В научных клинических исследованиях принимает участие все больше медицинских учреждений РФ. Онкологические научные сообщества поддерживают проведение подобных исследований. Ведь знания, которые врачи получают в результате участия в клинических испытаниях, из научного формата переходят в практику. Важно, чтобы врачи не только были широко информированы о новейших достижениях, но и имели собственный практический опыт. Поэтому я выступаю за то, чтобы как можно больше клиник вовлекалось в этот процесс.

РОНЦ им. Н.Н. Блохина принимает участие в исследованиях с 1994 г. Именно тогда впервые для изучения в России были предложены различные режимы паклитаксела (трех- и 24-часовые инфузии Таксола). В результате был выбран трехчасовой режим как наиболее перспективный. Но самые интересные исследования проводятся в настоящее время. Они включают новые направления, в том числе иммунотерапию.

**– Как относятся больные к участию в клинических исследованиях?**

– Для больных это возможность воспользоваться наиболее эффективными на данный момент методами лечения. Пациенты не только получают современные препараты, но и проходят лечение до тех пор, пока сохраняется позитивный эффект или продолжается стабилизация. Для медицинских учреждений, вовлеченных в исследования, это еще и доступ к новейшим препаратам и возможность обеспечить ими своих пациентов в реальной клинической практике.

**– Какие препараты, используемые в противоопухолевой терапии, наиболее совершенные?**

– Препаратов, которые шагнули из научных исследований в практику, много. Все перечислять долго, но одни из последних – препараты с антиангиогенным механизмом действия. Например, новый препарат афлиберцепт (Залтрап) уже вошел в клиническую практику. Его действие обусловлено способностью связывать VEGF, блокируя сразу три рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста. Блокада ростовых факторов препятствует формированию новых опухолевых сосудов. Препарат останавливает ангиогенез опухоли, становясь ловушкой для VEGF.

Мы изучали эффективность афлиберцепта при немелкоклеточном раке легкого и раке толстой кишки. При раке легкого препарат не был оценен как эффективный, поскольку не дал результатов по главному критерию – общей выживаемости. Тем не менее он продемонстрировал объективный эффект: у 52% больных отмечалось уменьшение размеров опухоли. Несмотря на то что афлиберцепт не вошел в клиническую практику при немелкоклеточном раке легкого, он оказался высокоэффективным в лечении рака толстой кишки. В этом случае эффективность препарата полностью подтверждена результатами общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. И по этому показанию препарат утвержден Минздравом России для лечения больных метастатическим раком толстой кишки.

**– Это исследование проводилось тоже на базе вашего центра?**

– Да, мы участвовали в исследовании, в ходе которого химиотерапию в режиме FOLFIRI и афлиберцепт получали 17 наших больных. У 35,7% из них был получен позитивный эффект, у 50% наступила стабилизация. Таким образом, у большинства наших пациентов

Онкология



## Актуальное интервью

был достигнут контроль роста опухоли. Кроме того, достигнута общая цель исследования – улучшение общей выживаемости. В результате афлиберцепт применяется сегодня в России, как и во всех странах мира, для лечения больных колоректальным раком.

**– Вы говорили о группе препаратов с антиангиогенным механизмом действия. У каждого препарата своя мишень?**

– Да, мишени могут быть разные. Например, препарат из антиангиогенной группы рамудирумаб. Этот таргетный препарат, блокирующий неоваскуляризацию за счет влияния на один из основных тирозинкиназных рецепторов – VEGFR-2, оказался эффективным при раке желудка и раке легкого. Мы участвовали в исследовании этого препарата. В ходе исследования REVEL в группе из 20 наших пациентов с немелкоклеточным раком легкого сравнивали эффективность совместного приема рамудирумаба и доцетаксела с эффективностью плацебо в сочетании с доцетакселом. Был получен положительный результат. Общая выживаемость пациентов, принимавших рамудирумаб, составила 11,8 месяца по сравнению с семью месяцами в контрольной группе. В настоящее время препарат проходит процедуру официального разрешения к применению за рубежом для лечения немелкоклеточного рака легкого. В США он уже утвержден для лечения рака желудка, в России планируется его утверждение в начале 2016 г.

**– Такой прорыв в лекарственной терапии злокачественных новообразований связан с появлением именно антиангиогенной группы препаратов?**

– Не только. Есть и другие, не менее перспективные направления. Это многие мультитаргетные лекарственные средства, действующие на несколько мишеней одновременно. Например, один из них – регорафениб уже разрешен

для лечения 3-й линии больных метастатическим раком толстой кишки.

Еще один интересный препарат – ипилимумаб. Это новый препарат с иммунологическим механизмом действия, представляющий новое направление лекарственной терапии. Речь идет об иммунной терапии злокачественных опухолей, которая рассматривается сегодня как одна из наиболее перспективных. В самое ближайшее время мы ждем от этого направления выдающихся результатов. Несколько препаратов данного направления уже используются в клинической практике, большая часть находится на этапе клинических и предклинических исследований.

Действие иммуноблокатора CTLA-4 направлено на активацию Т-клеточного иммунитета, являющегося противоопухолевой защитой собственного иммунитета организма. Любой организм имеет иммунологическую защиту, но в определенный момент она блокируется и не может противостоять образованию и росту опухоли. Ипилимумаб ингибирует механизм блокирования собственного Т-клеточного иммунитета, который вновь начинает работать, обеспечивая противоопухолевую защиту. Препарат осуществляет лекарственную активацию иммунной системы, вооружая ее против новообразований. Ипилимумаб уже утвержден для лечения диссеминированной меланомы, сейчас изучается его эффективность при немелкоклеточном и мелкоклеточном раке легкого. В нашем отделении мы использовали данный препарат в комбинации с химиотерапией для лечения 32 больных мелкоклеточным раком легкого, которым провели 174 курса терапии. У 25 (75,7%) пациентов получен частичный объективный эффект. Стабилизация зафиксирована у четверых. Прогрессирование заболевания наблюдалось у одного больного, двое не были оцене-

ны. Эта эффективность сравнима с результатами одной химиотерапии при данной болезни. Однако интересен тот факт, что у ряда пациентов возможно нарастание эффекта после отмены химиотерапии. По сути это свидетельствует о включении иммунологического механизма действия.

Существует еще одна группа интересных препаратов и в то же время новый подход к лечению – комбинированная таргетная терапия, используемая при раке молочной железы. Один из них – гуманизированное моноклональное антитело против экстрацеллюлярного домена HER2 – пертузумаб (Перьета), демонстрирующее защиту против HER2-позитивного метастатического рака молочной железы. Совместное применение пертузумаба и трастузумаба приводит к комплексной блокаде HER2. Связываясь с различными доменами HER2, препараты оказывают синергическое действие, что позволяет осуществлять двойное воздействие на опухоль – двойную таргетную терапию. Пертузумаб также используется в новом, уже одобренном методе лечения, заключающемся в комбинировании пертузумаба, трастузумаба и доцетаксела. Этот метод показывает хорошие результаты с максимальными результатами по общей выживаемости.

Возможности комбинации по типу «два в одном стакане» демонстрирует новый препарат T-DM1 (трастузумаб эмтанзин), сочетающий цитотоксическое вещество эмтанзин с анти-HER2-таргетным препаратом трастузумабом, достаточно давно применяемым в лекарственной терапии. Двойное действие T-DM1, одобренного для практического использования под названием Кадсила, значительно повышает эффективность лечения.

Препарат эверолимус (Афинитор) – ингибитор mTOR – утвержден для лечения нейроэндокринных опухолей и рака молочной



## Актуальное интервью

железы. При гормонозависимых формах рака молочной железы он применяется как препарат, восстанавливающий гормональную чувствительность. Например, когда гормонотерапия уже не действует, к ней добавляют эверолимус. Наблюдается противоопухолевый эффект, который может продолжаться долгое время.

Одним из последних достижений в лечении больных немелкоклеточным раком легкого с мутацией эпидермального фактора роста EGFR стал препарат афатиниб (Гиотриф). Его эффективность изучали в отделении химиотерапии и продолжают изучать в отделении для лечения больных раком легкого РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Препарат представляет собой селективный пероральный необратимый ингибитор семейства ErbB EGFR-ErbB1, HER2 (ErbB2) и ErbB4. В двух исследованиях продемонстрировано улучшение общей выживаемости при использовании этого препарата. При ретроспективной оценке показано, что в группе больных с мутацией в экзоне 19 (Del19) наблюдается максимальный эффект. Медиана общей выживаемости достигла предельно высокого значения. Именно при использовании афатиниба медиана составила 33,3 месяца. Это очень хороший показатель при диссеминированном процессе.

Из отечественных лекарственных средств хотелось бы выделить препарат Араноза, относящийся к цитотоксическим препаратам, производным нитрозомочевин. И хотя эта группа препаратов постепенно выходит из широкого клинического использования, более узкие показания остаются. Араноза является аналогом стрептозотоцина, утвержденного и применяемого у больных с нейроэндокринными опухолями. Однако в нашу страну стрептозотин не поставляют.

Под руководством профессора М.Н. Преображенской в лаборатории химического синтеза РОНЦ

им. Н.Н. Блохина был создан препарат Араноза, неполный аналог стрептозотоцина, весьма эффективный при экспериментальном изучении. Согласно результатам более ранних клинических исследований препарат был утвержден для лечения больных диссеминированной меланомой. В настоящее время изучается эффективность препарата при нейроэндокринных опухолях. Первые результаты весьма обнадеживающие.

Появилось два новых лекарственных средства и для лечения больных саркома мягких тканей. Препарат пазопаниб (Вотриент) – мультитирозинкиназный ингибитор – мы изучали при саркомах мягких тканей. Были оценены эффекты у 40 из 42 больных, контроль роста опухоли составил 77,5%.

Изучен также препарат трабектедин (Йонделис), который относится к новым цитотоксическим препаратам и является алкалоидом природного происхождения, получаемым из морского оболочечника. Он эффективен при саркомах мягких тканей, особенно при липосаркомах и лейомиосаркомах. При его применении у 50 больных были получены частичный эффект у пяти и стабилизация у 23 пациентов. Таким образом, контроль роста опухоли составил 56%. Препарат также показан для лечения больных раком яичников. Наибольший эффект препарат продемонстрировал у той категории больных, которая имела ремиссию после первоначального лечения длительностью от шести до 12 месяцев.

Как видим, для каждого лекарственного средства можно выделить особые показания, что подтверждает и поддерживает существующую тенденцию к индивидуализации или персонализации лекарственной терапии.

– **Вера Андреевна, судя по тому, что Вы рассказали, в РОНЦ им. Н.Н. Блохина идет активная работа и по клиническим иссле-**

**дованиям, и по созданию новых препаратов. Хватает ли кадров, достаточен ли уровень их квалификации?**

– Поскольку сейчас у нас проводится много мероприятий, общая подготовленность врачей, участвующих в них, достаточно высока. Однако не могу утверждать, что все специалисты обладают знаниями, позволяющими квалифицированно и правильно осуществлять тактику лечения онкологических больных. В связи с этим трудно переоценить роль школ, семинаров и конференций. Специалисты нашего центра – высокообразованные квалифицированные врачи.

Что касается профессиональной подготовки молодежи, здесь существует ряд проблем. На мой взгляд, в образовательную программу медицинских вузов следует ввести ряд дисциплин. Например, для онкологов чрезвычайно важно изучение генетики и иммунологии. Это две дисциплины, которые должны быть включены в программу обучения онкологов. В свое время нам преподавали генетику, но в недостаточном объеме. Была и иммунология, но сегодня другие подходы в онкологии благодаря развитию этих направлений. Мы вынуждены изучать их самостоятельно. Основные современные направления онкологии связаны с генетикой, многие – с иммунологией. Молодой специалист сможет хорошо ориентироваться в современной онкологии, если будет знать и понимать все процессы и зависимости, происходящие в опухолевой клетке. Крайне важно также, чтобы молодые люди обладали уверенными знаниями о фармакокинетике, фармакодинамике, взаимодействии различных групп препаратов. Этот запас знаний необходим для того, чтобы в конечном итоге мы смогли осуществлять персонализированную медицину.

– **Спасибо за интересное интервью.** ☺

ОНКОЛОГИЯ