

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Лекарственное лечение наряду с хирургическим лечением и лучевой терапией является одним из ведущих методов воздействия на злокачественные новообразования. Данное утверждение справедливо для всех случаев солидных опухолей, тогда как ряд заболеваний, относящихся к группе гемобластозов, лечатся исключительно с применением лекарственных средств. Что же подразумевает под собой термин «Лекарственная терапия» злокачественных опухолей? До недавних пор данный метод лечения ограничивался лишь применением так называемой химиотерапии (клеточных ядов) и то, список этих препаратов был мал, а некоторые обладали высокой токсичностью, что ограничивало их применение. Отдельные успехи были получены при использовании гормонотерапии, начало которой положил хирург Jeoral Beatsou, опубликовавший данные успешного лечения трех женщин с распространенным раком молочной железы, которым была выполнена двусторонняя овариэктомия. В настоящий момент арсенал врачей-онкологов пополнился рядом новых химиопрепаратов (цитостатиков), обладающих хорошей эффективностью и приемлемой токсичностью, но основные успехи лекарственного лечения злокачественных опухолей связаны с появлением принципиально новых направлений, таких как таргетная, она же молекулярно-направленная терапия, и иммунотерапия.

Таким образом, на сегодняшний день лекарственное лечение в онкологии представлено:

- 1) Гормонотерапией.
- 2) Химиотерапией.
- 3) Таргетной (молекулярно-направленной) терапией.
- 4) Иммунотерапией (биотерапией).

Гормонотерапия

В основе гормонотерапии злокачественных опухолей лежит концепция о том, что при развитии из гормонально-зависимой ткани опухоль сохраняет присущую этой ткани гормональную чувствительность. Таким образом, рост и развитие данных неоплазий связан с воздействием циркулирующих в крови гормонов на соответствующие рецепторы, располагающиеся на опухолевых клетках. Примером таких гормонально-зависимых опухолей являются некоторые подтипы рака молочной железы, тела матки, а так же рак предстательной железы. В данном случае одним из способов лечебного воздействия на опухолевую ткань будет именно гормонотерапия – применение гормонов, их синтетических агонистов или антагонистов в качестве противоопухолевых средств.

Цель гормонотерапии – исключить стимулирующее воздействие гормонов. Это достигается блокадой гормональных рецепторов на опухолевой клетке или подавлением продукции гипофизарных или тканевых гормонов, стимулирующих рост опухоли (добиться этого можно путем хирургического удаления органа, продуцирующего необходимый для роста опухоли гормон, или подавлением функции этого органа другими способами: лучевой терапией или лекарственными препаратами). Как уже было сказано выше, данный метод лечения оправдан лишь в том случае, если на поверхности злокачественных клеток есть рецепторы к соответствующим гормонам.

К типам гормонального воздействия на опухоль относятся:

- *Аддитивное* – дополнительное введение гормонов, в том числе и противоположного пола, в дозах, превышающих физиологические. Следствием этого является снижение продукции гормонов по механизму отрицательной обратной связи (Аналоги Гонадотропин рилизинг-гормона).
- *Аблативное* – подавление образования гормонов (Ингибиторы Ароматазы, аналоги Гонадотропин рилизинг-гормона).

- *Антагонистическое* – блокирование действия гормонов на уровне опухолевой ткани (Тамоксифен, Фулвестрант).

Виды эффекта от применения гормональных препаратов:

- *Центральный* – подавление продукции гипофизарных гормонов (Аналоги Гонадотропин рилизинг-гормона).
- *Периферический* – снижение продукции гормонов в периферических эндокринных железах и тканях (Ингибиторы Ароматазы).
- *Клеточный* – влияние на рецепторы гормонов в клетке за счет конкурентного связывания с ними или изменения уровня рецепторов (Тамоксифен, Фулвестрант).

Химиотерапия

Под химиотерапией в широком смысле слова подразумевают воздействие с лечебной целью на болезнь каких-либо химических веществ. Именно так охарактеризовал химиотерапию в начале XX века ее основоположник – Пауль Эрлих. На сегодняшний день, говоря о химиотерапии злокачественных опухолей, мы имеем в виду использование лекарственных средств, которые тормозят пролиферацию опухолевых клеток или необратимо их повреждают (цитостатическое и цитотоксическое действие). История современной химиотерапии злокачественных новообразований началась в годы Первой Мировой Войны, а именно в 1917 году близ маленького городка в Бельгии под названием Ипр. Именно там против англо-французских войск Германия впервые применила боевое отравляющее вещество – горчичный газ, который впоследствии был назван Ипритом. У солдат, погибших от отравления этим газом, была обнаружена аплазия костного мозга, разрушение лимфоидной ткани и изъязвления кишечника. Все это положило начало дальнейшему исследованию вещества, и уже в 1920 году Иприт был изучен на перевиваемых опухолях крыс, а в 1931 году в результате применения сернистого иприта был достигнут некоторый эффект у пациенток с раком молочной железы, правда последующие испытания были приостановлены ввиду высокой токсичности вещества. Решением стала замена атома серы в молекуле вещества на атом азота. Так был создан азотистый иприт (Эмбихин). В 1942 году было отмечено значительное уменьшение, а в ряде случаев и полное исчезновение экспериментальных злокачественных опухолей у лабораторных мышей, получающих Эмбихин, а в 1943 году в США начинаются первые испытания лекарства у людей, страдающих лейкозами и лимфомами. В нашей стране история данного препарата связана с именем выдающегося врача, ученого, основоположника отечественной химиотерапии академика Л.Ф. Ларионова, который в своей лаборатории в 1950 году создал Новэмбихин. В 1958 году создана наиболее удачная модификация азотистого иприта – препарат Циклофосфамид, успешно применяемый и по сей день в лечении многих злокачественных опухолей.

В настоящий момент современная онкология насчитывает более 150 противоопухолевых препаратов, изменены традиционные методики испытаний новых противоопухолевых средств и оценки их эффективности путем внедрения крупных многоцентровых рандомизированных исследований, расширяются показания для применения уже существующих лекарственных средств и внедряются новые, в том числе с иными механизмами действия (молекулярно-направленная терапия, иммунотерапия). Но, не смотря на все успехи и победы, до сих пор не существует универсального средства: «магической пули», поиску которой посвятил свою жизнь немецкий ученый и врач Пауль Эрлих. Спектр действия того или иного препарата как правило ограничивается несколькими, а иногда и одной опухолью или ее морфологическим вариантом.

Проведение химиотерапии злокачественных опухолей невозможно без знания основных постулатов и принципов химиотерапии.

Основными постулатами химиотерапии являются:

- Характер опухолевого процесса влияет на эффективность проводимой химиотерапии:
 - Быстрорастущие опухоли более чувствительны к химиотерапии, чем медленно растущие.
 - Имеются различия в чувствительности первичной опухоли и ее метастазов.
 - Эффективность химиотерапии обратно пропорциональна массе опухоли (числу опухолевых клеток), при которой начато лечение.
 - Разные морфологические варианты одной и той же опухоли имеют различную чувствительность к химиотерапии.
- Доза препарата:
 - Прямая зависимость между разовой и суммарной дозой препарата и терапевтическим эффектом.
 - Повышение дозы химиопрепарата ограничивается его токсичностью.
 - Расчет дозы ведется на единицу площади поверхности тела больного и измеряется в мг/м². Гораздо реже доза рассчитывается по массе пациента в мг/кг или по площади под фармакологической кривой (AUC).
- Режим применения препарата включает:
 - Дозу
 - Число введений.
 - Интервалы между введениями.
 - Продолжительность курса.
 - Интервалы между курсами.
- Предшествующее лечение (химиотерапия или лучевая терапия) может изменить чувствительность опухоли. Как правило, это снижение чувствительности опухоли к проводимой терапии. Гораздо реже удается достигнуть обратного эффекта.
- На эффективность проводимой химиотерапии влияет ряд факторов: возраст пациента, пол, общее состояние организма и состояние иммунитета в частности.
- Общее состояние больного является важнейшим прогностическим фактором и в значительной степени определяет возможности применения химиотерапии.
- К применению химиотерапии, как и к любому виду лечения, есть ряд противопоказаний. К ним относятся беременность (не всегда), миелосупрессия, кахексия, тяжелые сопутствующие заболевания.

Основные принципы химиотерапии:

- Подбор препарата соответственно спектру его противоопухолевого действия.
- Выбор оптимальной дозы, режима и способа применения препарата, обеспечивающий лечебный эффект без необратимых побочных явлений.
- Учет факторов, требующих коррекции доз и режимов во избежание тяжелых осложнений химиотерапии.

В основе химиотерапии злокачественных новообразований лежит понимание основных закономерностей цитокинетики опухолей. Так, одним из основных свойств опухолевой клетки является неконтролируемое деление. В зависимости от того, на какой стадии своего развития она находится, выделяют ростовую и переживающую фракцию клеток, а также клетки в фазе G₀.

В зависимости от механизма действия химиопрепараты делятся на:

- *Фазоспецифическими* – действуют в определенные фазы клеточного цикла (антиметаболиты, ингибиторы топоизомеразы I и II, таксаны, винкалалоиды).

- *Циклоспецифическими* – действуют на протяжении всего клеточного цикла (алкилирующие агенты, антрациклины).
- *Циклонеспецифическими* – действуют в фазе покоя G₀ (препараты нитрозомочевины).

Говоря о фазоспецифичности, мы имеем ввиду лекарственный препарат, одна доза которого уничтожает лишь те опухолевые клетки, которые находятся в конкретной фазе деления. При этом увеличение дозы не приводит к воздействию на большее число клеток. Усилить эффект можно повторным введением препарата или увеличением экспозиции лекарственного вещества путем проведения многочасовых, а иногда и многодневных инфузий.

Классификация химиопрепаратов:

- по способу получения: природные и синтетические;
- по механизму действия: алкилирующие агенты, антиметаболиты, блокаторы митоза (антитубулины) и другие.

В зависимости от способа введения, времени проведения и количества препаратов выделяют следующие виды химиотерапии:

- *По способу введения:*
 - Системная:** внутривенная, таблетированная.
 - Регионарная:** введение химиопрепарата в артерию, непосредственно питающую опухоль.
 - Локальная:** введение химиопрепарата в полость тела или использование мазей.
- *По количеству препаратов: монохимиотерапия и полихимиотерапия.*
- *По времени проведения:*
 - Неoadьювантная** (предоперационная) химиотерапия проводится с целью перевода опухоли в операбельное состояние (при местно-распространенном процессе) или для уменьшения исходно операбельной опухоли с целью улучшения косметических результатов (например, выполнение органосохранной операции). Проведение неoadьювантной химиотерапии также позволяет оценить чувствительность опухоли к проводимому лечению по степени достигнутого лечебного патоморфоза, определяемого морфологом после хирургического этапа лечения.
 - Адьювантная** (дополнительная, послеоперационная) химиотерапия – дополняет радикальную операцию. Названием обязана тому, что даже в случае проведения хирургического лечения в радикальном объеме есть вероятность наличия исходно диссеминированного процесса, проявлениями которого является наличие микрометастазов, не визуализируемых по данным инструментальных методов исследования в силу ограниченности разрешающей способности последних. Таким образом, проведение химиотерапии на послеоперационном этапе позволяет снизить риск местного рецидива и прогрессирования заболевания.
 - Лечебная** химиотерапия применяется при метастатической форме заболевания, ее основной целью является увеличение продолжительности жизни, контроль болезни и улучшение качества жизни пациента.

Как уже было неоднократно сказано, чувствительность опухолей к химиотерапии в значительной степени зависит от локализации опухолевого процесса и его морфологического типа. В соответствии с этим опухоли можно подразделить на:

- *Высокочувствительные* (когда возможно излечение): хориокарцинома матки, герминогенные опухоли яичников и яичка, рак анального канала, острый лимфобластный лейкоз у детей, лимфома Ходжкина, хронический миелолейкоз, лимфома Беркитта.
- *Чувствительные* (высокая частота регрессии опухоли, продление жизни, излечение менее чем у 10% больных): саркома Юинга, рак предстательной железы, рак

яичников, мелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, рак гортани, ретинобластома, миеломная болезнь.

- *Умеренночувствительные* (регрессия опухоли у 20-50% больных, возможно продление жизни): рак желудка, рак пищевода, колоректальный рак, немелкоклеточный рак легкого, меланома, рак молочной железы, рак тела матки, саркомы мягких тканей, остеогенная саркома.
- *Малочувствительные*: гепатоцеллюлярный рак, рак поджелудочной железы, рак щитовидной железы, рак почки, рак шейки матки, рак влагалища.

В процессе проведения противоопухолевого лечения, в том числе химиотерапии, очень важно регулярно оценивать эффективность терапии. Есть несколько критериев, среди которых наиболее важным как для пациента, так и для врача является **Выживаемость (общая, безрецидивная, без прогрессирования)**. Непосредственный лечебный эффект оценивается по уровню **объективного и субъективного ответа**.

Оценка объективного ответа в настоящее время проводится с помощью специально разработанных шкал.

Наиболее часто применяемой является оценка ответа на химиотерапию по шкале RECIST 1.1. (далее в упрощенном варианте):

- *Полный ответ*: исчезновение всех очагов
- *Частичный ответ*: уменьшение суммы максимальных диаметров контрольных очагов на 30% и более при отсутствии новых метастазов
- *Стабилизация*: уменьшение суммы максимальных диаметров контрольных очагов менее чем на 30% или увеличение менее чем на 20% при отсутствии новых метастазов
- *Прогрессирование*: появление новых очагов или увеличение суммы максимальных диаметров контрольных очагов на 20% и более.

Субъективный ответ оценивается по уменьшению болевого синдрома и других тягостных симптомов, обусловленных опухолевым процессом. Кроме того существует ряд шкал, предназначенных для оценки общего состояния больного: 5-балльная шкала ECOG, шкала Карновского. Улучшение или же ухудшение общего состояния по одной из них также можно использовать для оценки субъективного ответа на проводимое лечение. Кроме того, важным критерием эффективности проводимого лечения на сегодняшний день считается оценка качества жизни.

Так как важным принципом химиотерапии является применение максимально переносимых доз цитостатиков, то как правило химиопрепараты обладают большим спектром побочных явлений, определяемых как токсичность химиотерапии. Развитие последней нередко приводит к увеличению интервалов между курсами, снижению доз препаратов, а иногда и к полной их отмене, что не может не сказываться на эффективности проводимой терапии. Из этого следует важность регулярного мониторинга нежелательных явлений с целью как можно более раннего выявления и коррекции осложнений противоопухолевого лечения. Учитывая тот факт, что химиотерапия в первую очередь направлена на быстропролиферирующие клетки, к которым относятся не только опухолевые, но и ряд здоровых клеток, преобладают поражения костного мозга, слизистых оболочек ЖКТ и придатков кожи. Все побочные эффекты (токсичность) противоопухолевых препаратов можно подразделить на:

- *Местные реакции*: некроз мягких тканей при попадании препаратов под кожу, флеботромбоз, тромбофлебит, асептический цистит, токсические дерматиты.
- *Системные реакции*: миелосупрессия, поражение кожи и ее придатков (алопеция, ониходистрофия), слизистых оболочек, гастроинтестинальная токсичность, кардиотоксичность, нейротоксичность, нефро- и гепатотоксическое действие, коагулопатии, тератогенные и канцерогенные эффекты.

По времени возникновения нежелательные явления делятся на:

- *Острые* (немедленные) – в ближайшие минуты и часы: тошнота, рвота, гипертермия, гипотония, анафилактикоидные реакции.
- *Подострые* (ближайшие) – возникают во время курса химиотерапии при достижении определенной дозы: диарея, миелосупрессия, мукозиты, нефротоксичность, пневмониты, миокардиопатии.
- *Хронические* (отсроченные) – в течение 1-6 недель после окончания курса химиотерапии: отсроченная миелосупрессия, полинейропатия, гепато- и нефротоксичность.
- *Поздние* (отдаленные) – позже 6-8 недель, а иногда спустя годы после лечения: канцерогенное действие, проявляющееся в возникновении вторичных опухолей (развитие лейкозов у пациентов, получающих в прошлом химиотерапию алкилирующими агентами по поводу другого злокачественного новообразования), кардиотоксичность.

По видам побочных реакций и их частоте: преобладают гастроинтестинальная (до 90%, включая тошноту и рвоту) и гематологическая (85-90%) токсичность, реже отмечается гепато- и нефротоксичность, а также кардиоваскулярная токсичность (45-50% пациентов), поражение нервно-мышечной и респираторной систем отмечается у 20-25% пациентов.

Таргетная терапия

Таргетная (молекулярно-направленная) терапия представляет собой сравнительно новый метод лекарственного воздействия на опухолевую ткань. Отличие его от классической химиотерапии кроется в самом названии и заключается в избирательном воздействии на определенные молекулы-мишени, представленные экстрацеллюлярными доменами рецепторов, их внутриклеточными тирозинкиназными доменами или же компонентами различных внутриклеточных сигнальных путей (RAS/RAF/MEK/ERK-путь, PI3K/AKT/m-TOR-путь, JAK/STAT-путь и другие), так или иначе вовлеченных в процессы роста и деления опухолевых клеток. Таким образом, обязательным условием воздействия таргетного препарата на опухоль является наличие соответствующей мишени. А вот локализация опухолевого процесса, его морфологический тип имеют меньшее значение, чем при выборе химиотерапии и лишь наталкивают нас на мысль о необходимости поиска соответствующей данному варианту опухоли молекулярной мишени. Появление последней на поверхности или внутри опухолевой клетки, как правило, обусловлено мутацией в генах, кодирующих соответствующий белок, мутантная форма которого, как правило, и является той самой мишенью. Реже имеет место гиперэкспрессия белка-мишени на поверхности опухолевых клеток, как это наблюдается в случае особой формы рака молочной железы: HER-2 позитивный рак молочной железы. Увеличение количества рецепторов HER-2/neu (рецепторы к человеческому эпидермальному фактору роста 2 типа) на поверхности клеток HER-2 позитивного рака молочной железы связано в данном случае не с мутацией гена, а с увеличением количества его копий (амплификацией гена ERBB2) и приводит к активации пролиферации опухолевых клеток. Применение препарата трастузумаб (моноклональное антитело к экстрацеллюлярному домену рецептора HER-2) у пациенток с HER-2 позитивным раком молочной железы значительно улучшило отдаленные результаты лечения этой, ранее считавшейся прогностически неблагоприятной, группы пациентов. Также таргетная терапия может быть направлена на связывание ростовых факторов-лигандов, продуцируемых как самой опухолью, так и ее микроокружением, препятствуя

тем самым лиганд-опосредованной активации рецепторов на поверхности клетки. Примером такого воздействия может служить связывание препаратом Бевацизумаб VEGF (сосудистого эндотелиального фактора роста), что в конечном итоге подавляет опухолевый ангиогенез, который является важной составляющей активации опухолевой прогрессии, включая ее инвазию и метастазирование.

Но, несмотря на все это, назвать молекулярно-направленную терапию высокоточным оружием против злокачественных опухолей не получается, потому что многие мишени, к сожалению, присутствуют и на здоровых клетках, пусть и в меньших количествах. Это обуславливает развитие побочных эффектов данного лечения, недооценка которых может привести к отмене терапии. Тем не менее таргетная терапия имеет более благоприятный профиль безопасности по сравнению с классической химиотерапией, а появления метода молекулярно-направленной терапии в очередной раз приблизило нас к более персонализированному подходу при назначении лекарственных препаратов.

Иммунотерапия

В случае с иммунотерапией злокачественных опухолей мы имеем весьма простую, но, тем не менее, сложную в реализации идею снятия блокады противоопухолевого иммунного ответа со стороны опухоли и ее микроокружения. То есть если в случаях с химиотерапией, гормонотерапией или молекулярно-направленной терапией эффект сводится к торможению дальнейшего роста и деления опухолевых клеток и активации последующего апоптоза, то при иммунотерапии лечение направлено на «растормаживание» собственного клеточного иммунитета, обладающего как известно противоопухолевой активностью. К звеньям клеточного противоопухолевого иммунитета относятся в основном НК-клетки и Т-лимфоциты (популяция CD-8 Т-лимфоцитов). Было установлено, что опухоль и ее микроокружение способны экспрессировать ряд молекул, воздействие которых на иммунокомпетентные клетки приводило к ускользанию опухоли от иммунного надзора. Так экспрессия опухолевыми клетками лиганда 1-го типа (PD-L1) к рецептору программируемой клеточной смерти (PD1) приводит к подавлению активации Т-киллеров. Новые иммунные препараты из группы блокаторов контрольных точек иммунитета, такие как Ниволумаб (анти-PD1), Пембролизумаб (анти-PD1), Атезолизумаб (анти-PD-L1) и др. направлены на подавление данного механизма ускользания опухоли от иммунного надзора. В настоящий момент изучены и другие механизмы отрицательной регуляции иммунной системы, в частности через «цитотоксический белок 4, связанный с Т-лимфоцитами» (CTLA-4), для воздействия на который уже разработан и внедрен в клиническую практику анти-CTLA4 моноклональное антитело Ипилимумаб.

Источники:

1. Материал лекции дмн Артамоновой Е.В. «Лекарственная терапия злокачественных опухолей» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Кафедра онкологии и лучевой терапии лечебного факультета. 2020 г.
2. «Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний» - Под редакцией Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. 2018 г.
3. «Практическая химиотерапия злокачественных опухолей» - Т.Дж. Пристман. 2011 г.