

# ЗНАЧЕНИЕ РАБОТ Л.Ф. ЛАРИОНОВА ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

*Н.И. Переводчикова, Е.А. Демина*

*Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН*

История современной химиотерапии опухолевых заболеваний насчитывает около 60 лет, начиная с 1942-46 гг., когда впервые были получены и опубликованы данные о противоопухолевой активности хлорэтиламинов или азотистых аналогов пирита (Gilman, Philips, 1946) [1]. Пионером исследований по химиотерапии злокачественных опухолей в нашей стране был Л.Ф. Ларионов, онколог-экспериментатор, в 1948 г. выдвинувший идеи создания противоопухолевых препаратов типа алкилирующих метаболитов. Тесно сотрудничая с крупными химиками и непосредственно участвуя в клинических испытаниях хлорэтиламинов эмбихина и новоэмбихина, он предложил создавать новые препараты на основе присоединения хлорэтиламинной группы к биологически важным соединениям – аминокислотам и гетероциклам, входящим в состав нуклеиновых кислот, витаминов, коферментов. К числу этих препаратов, которые Л.Ф. Ларионов называл алкилирующими метаболитами, относятся сарколизин (Л.Ф. Ларионов, А.С. Хохлов, Е.Н. Шкодинская, О.С. Васина, 1955 г.) [2] и его производные (метасарколизин, фторметасарколизин), а также допан и фторпан.

Позже по предложению Л.Ф. Ларионова была создана группа препаратов, построенных по типу сложных алкилирующих метаболитов, т.е. веществ, в которых носитель цитотоксической группы состоит из двух и более частей, соединенных между собой пептидной, амидной или эфирной связью. К таким препаратам относятся пептиды N-формил-сарколизина, полученные при совместной работе ИЭКО АМН СССР и химической лаборатории, руководимой И.Л. Кнулянцем Института элементоорганических соединений АН СССР, а также пептиды N-ацетилсарколизина (Е.Н. Шкодинская, М.Н. Васильева, О.С. Васина, 1960 г.), некоторые пептидоподобные соединения, а также другие вещества этого типа, в которых к сарколизину или п-ди (2 хлорэтил) аминофенилуксусной кислоте присоединены остатки или составные части витаминов (никотиновая кислота), лекарственных препаратов, липидов. К изученным Л.Ф. Ларионовым с сотрудниками и испытанным в клинике нашего Центра (ИЭПитР, а затем ИЭКО АМН СССР) веществам типа сложных алкилирующих метаболитов относятся асалин (Е.Н. Шкодинская, М.Н. Васильева, О.С. Васина, 1960), фенафан (Н.В. Голубева, С.В. Кильдишева, И.Л. Кнулянц, 1958 г.), асазол (А.Я. Берлин, В.П. Броневицкая, 1960), никозин (Е.Н. Шкодинская, К.Н. Курдюмова, В.П. Андросова, О.С. Васина, 1968 г.), фенэстерин (Е.Н. Шкодинская, Е.М. Курдюкова, А.Я. Берлин, 1962).

Л.Ф. Ларионов, всегда тяготевший к клиническим исследованиям, непосредственно занимался клиническим испытанием эмбихина и новоэмбихина еще в Ленинграде. С 1953 года, с началом работы в Институте Экспериментальной патологии и терапии рака АМН СССР (ныне Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН), где он возглавил лабораторию экспериментальной химиотерапии, он тесно сотрудничал с руководимой Н.Н. Блохиным клиникой.

В течение ряда лет он активно участвовал в клинических обходах и обсуждениях проблем клинического применения созданных под его руководством препаратов, и до конца его жизни изучение этих препаратов было одним из основных направлений исследований по клинической химиотерапии опухолевых заболеваний в нашей стране.

Сотрудничество высокоэрудированного талантливого химиотерапевта-экспериментатора Л.Ф. Ларионова и блестящего клинициста и выдающегося организатора здравоохранения Н.Н. Блохина, оказалось необычайно плодотворным. Химиотерапия злокачественных опухолей стала ведущим направлением исследований нашего центра. Некоторые из разработанных под их руководством противоопухолевых препаратов не потеряли своего значения до наших дней.

Первое место среди этих препаратов принадлежит сарколизину.

Сарколизин (DL-α-амино-β [п-ди-(2 хлорэтил) аминофенил] пропионовой кислоты хлоргидрат) проявил активность при злокачественных герминогенных опухолях яичка, неостеогенных опухолях костей (саркома Юинга), миеломной болезни, раке яичников [2, 3, 4].

В табл. 1 и 2 представлены первые результаты клинического изучения сарколизина и отдаленные результаты его применения [4, 5].

Из 27 больных с метастазами семиномы яичка полный клинический эффект (стойкая полная резорбция опухоли) в результате применения сарколизина был зарегистрирован у 11, четверо из них, как показало изучение отдаленных результатов, были излечены.

Таким образом, впервые в истории медицины был получен стойкий эффект химиотерапии при солидной опухоли – семиноме яичка.

Доклад Н.Н. Блохина о результате клинических испытаний сарколизина на сессии АМН СССР в 1956 г., а также доклады на международных конференциях в Осло (1957 г.) и в Лондоне (1958 г.) были первыми сообщениями о чувствительности герминогенных опухолей яичка к цитостатикам.

Таблица 1

## Результаты применения сарколизина

Blokhin N.N., et al., 1958 [4]

| Тип опухоли                                                     | Кол-во больных | Регрессия опухоли |           |
|-----------------------------------------------------------------|----------------|-------------------|-----------|
|                                                                 |                | полная            | частичная |
| Семинома яичка                                                  | 27             | 11                | 14        |
| Смешанная опухоль яичка<br>(семинома с элементами терабластомы) | 23             | -                 | 10        |
| Опухоль Юинга                                                   | 13             | 4                 | 6         |
| Зл. Ангиоэндотелиома                                            | 14             | -                 | 6         |
| Ретикулосаркома                                                 | 19             | 1                 | 7         |
| Множественная миелома                                           | 5              | -                 | 3         |

Таблица 2

## Отдаленные результаты применения сарколизина (больные, лечившиеся в 1955-1965 гг.)

Блохин Н.Н., Переводчикова Н.И., 1984 [5]

| Тип опухоли                                                     | Кол-во больных | Общий эффект | Живы более 5 лет |
|-----------------------------------------------------------------|----------------|--------------|------------------|
| Семинома яичка                                                  | 39             | 66,7%        | 10 (26%)         |
| Смешанная опухоль яичка<br>(семинома с элементами терабластомы) | 18             | 33%          | -                |
| Опухоль Юинга и костная ретикулосаркома                         | 30             | 43,3%        | 4 (13,3%)        |
| Лимфо- и ретикулосаркома                                        | 40             | 22,5%        | 4 (10%)          |
| Множественная миелома                                           | 31             | 71%          | 7 (22,6%)        |
| Рак яичников                                                    | 24             | 70,8%        | 1 (4,2%)         |

В настоящее время результаты лечения герминогенных опухолей с использованием современной комбинированной химиотерапии, при которой излечиваются до 70% больных, являются гордостью химиотерапии.

Выбор метода терапии герминогенных опухолей яичка определяется прогностическими факторами – строением опухоли (семинома или несеминома), степенью распространения процесса, уровнем маркеров: а-фетопротеина (АФП), хорионического гонадотропина (ХГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) сыворотки крови.

Как правило, используются режимы комбинированной химиотерапии, содержащей производные платины (комбинации ВЕР – блеомицин + этопозид + цисплатин, ЕР – этопозид + цисплатин, режим РVВ – цисплатин + винбластин + блеомицин и др.).

Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных семиномой яичка колеблется в зависимости от прогностических признаков от 70 до 82%, для пациентов с несеминомами герминогенными опухолями яичка эти показатели составляют от 40 до 90% [6].

Если в лечении герминогенных опухолей яичка в течении последнего десятилетия сарколизин уступил место производным платины, то при лечении миеломной болезни он сохранил свои позиции.

Первые успехи в терапии множественной миеломы связаны с синтезом в 1953 г. в России сарколизина и в том же году в Англии его левовращающего изомера, названного мелфаланом. Путевку в жизнь этому препарату дала Россия. Первое сообщение об успешном применении сарколизина у нескольких больных множественной миеломой было сделано группой сотрудников Российского онкологического научного центра под руководством Н.Н. Блохина в 1958 году [3, 4], а в 1962 году D.T. Bergsagel с соавторами сообщили,

что мелфалан может индуцировать ремиссии у трети больных с множественной миеломой [7].

Сочетание мелфалана с преднизолоном, предложенное R. Alexanap, позволило улучшить результаты лечения множественной миеломы, и до настоящего времени программа МП (мелфалан + преднизолон) является методом выбора при лечении этого заболевания, особенно у больных старших возрастных групп. Кроме того, сарколизин входит практически во все программы полихимиотерапии при лечении первичных больных.

Внедрение сарколизина в практику лечения множественной миеломы радикально изменило представление об этом заболевании, как о быстротечном и неизбежно калечащем недуге. Общая частота ремиссий достигла 50-60%, а медиана выживаемости возросла от 3 месяцев до 3-х лет, и многие больные длительно смогли сохранять активный образ жизни.

T. McElwan сообщил, что высокие дозы мелфалана (140-200 мг/м<sup>2</sup>) с аутологичной пересадкой костного мозга, способны вызвать ответ на лечение даже у резистентных больных с множественной миеломой. Более того, этот метод лечения позволил достичь полных ремиссий у 30% первичных больных по сравнению с 5% при использовании программы МП. Сумма полных и частичных ремиссий в группе больных с множественной миеломой, получивших высокодозную терапию мелфаланом, составила 86% против 52% в группе исторического контроля, а 6-летняя общая выживаемость соответственно возросла до 61% по сравнению с 39% [10].

Практически полная социальная и физиологическая реабилитация больных множественной миеломой в полной ремиссии сделали высокодозную химиотерапию мелфаланом программой выбора для больных до 65 лет.

Таким образом, сарколизин, синтезированный Л.Ф. Ларионовым с сотрудниками, на протяжении почти полувека оказался самым востребованным препаратом при лечении множественной миеломы.

Другой препарат из группы сложных алкилирующих метаболитов асалин - этиловый эфир N-ацетил-сарколизил-DL-валина (Л.Ф. Ларионов, Е.Н. Шкодинская, З.П. Софьина с сотр., 1966) – также оказался активным при множественной миеломе. Асалин применялся перорально и мало угнетал кроветворение, поэтому мог использоваться и у больных с исходной лейкопенией.

Эффективность этого препарата при множественной миеломе составила 59% [8].

Л.Ф. Ларионов много занимался препаратами для лечения лимфогранулематоза.

Созданный в 1952 г. и переданный в клинику в 1955 г. допан до настоящего времени используется в детской онкогематологии для лечения лимфогранулематоза.

Терапевтические возможности и результаты лечения лимфогранулематоза за истекшие годы разительно изменились к лучшему. Всего за 50 лет лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина) превратился из абсолютно неизлечимой болезни – по данным Craft в 40-м году 5-летняя выживаемость составляла всего 5% - в высококурабельное заболевание. К концу 80-х годов прошлого века 15-летняя выживаемость превысила 60%, что позволило признать лимфогранулематоз излечимым заболеванием. Такие успехи в лечении лимфогранулематоза были достигнуты благодаря сочетанию лучевой и химиотерапии в лечении этого заболевания. Первой химиотерапевтической программой, показавшей возможность излечения этих больных, была самая известная до последнего времени схема – схема MORP, предложенная De Vita в 1964 году. Ключевым лекарством, на долгие десятилетия сделавшим эту схему самой распространенной, стал другой алкилирующий метаболит – эмбихин (синоним – мустарген). В нашей стране наибольшее распространение получила схема CVPP, где мустарген был заменен на другой алкилирующий препарат – циклофосфан, а винкристин – на винбластин. По данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН сочетание схемы CVPP с лучевой терапией у больных лимфогранулематозом (142 пациента) позволяет достичь 97% полных ремиссий при 98% общей пятилетней выживаемости, причем безрецидивная выживаемость достигает 81% [9].

Такие высокие результаты лечения обеспечивают и высокое качество жизни больных. Последнее становится особенно важным, так как первый пик заболеваемости лимфогранулематозом приходится на возраст 25-35 лет. Излечившиеся больные полностью реабилитируются, как социально, так и биологически, о чем свидетельствуют состоявшиеся служебные карьеры и возможность рождения здоровых детей без ущерба для здоровья матери у женщин, излеченных от лимфогранулематоза.

В последние два десятилетия при лечении ранних рецидивов и резистентных форм лимфогранулематоза ведущее место заняла высокодозная химиотерапия под защитой пересадки стволовых клеток. Основной высокодозной программой для этих больных является схема BEAM, в которую мелфалан введен одним из компонентов в высокой дозе (140 мг/м<sup>2</sup>). Применение высокодозной химиотерапии позволило почти вдвое увеличить безрецидивную выживаемость в этой крайне неблагоприятной группе больных – до 56% по сравнению с 37% в группе больных, продолжавших получать стандартную терапию второй линии [11].

Имя Л.Ф. Ларионова навсегда вписано в историю химиотерапии опухолевых заболеваний в качестве одного из основоположников этого раздела медицины. Современный арсенал противоопухолевых препаратов, созданный на протяжении 50 лет существования этого раздела онкологии, содержит созданные им препараты.

В табл. 3 представлены важнейшие из современных противоопухолевых препаратов, созданные в мире в течение 60 лет и не потерявшие своего значения до настоящего времени.

Это алкилирующие агенты (хлорэтиламины, этиленимины, нитрозопроизводные, производные платины), антиметаболиты, антибиотики, препараты, действующие на митотический аппарат клетки (винка-алкалоиды, эпиподофиллотоксины), созданные в 50–80 гг. XX века.

Девяностые годы XX века характеризовались тем, что в практику одновременно вошли таксаны (Таксол и Таксотер), ингибиторы топоизомеразы I (Кампто и топотекан), новые винка-алкалоиды (Навельбин), новые антиметаболиты (гемцитабин, Кселода, Алимта), новые производные платины (оксалиплатин). Вместе с препаратами прошлых лет они образуют базовый арсенал современной противоопухолевой химиотерапии.

Таблица 3

**Основные этапы развития лекарственной терапии опухолевых заболеваний**

|             |                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1940-49 гг. | Хлорэтиламины, синтетические аналоги природных стероидных гормонов                                                                                                                                                |
| 1950-59 гг. | Сарколизин, допан, хлорамбуцил, антиметаболиты (6МП, MTX)                                                                                                                                                         |
| 1960-69 гг. | 5-фторурацил, эндоксан, тиофосфамид, актиномицины, митомицин С                                                                                                                                                    |
| 1970-79 гг. | Антрациклины (доксорубин), Винка-алкалоиды (винкристин, винбластин), нитрозопроизводные, антиэстрогены (тамоксифен)                                                                                               |
| 1980-89 гг. | Производные платины, эпиподофиллотоксины, LH-RH агонисты (Золадекс), цитоксины                                                                                                                                    |
| 1990-99 гг. | Таксаны (таксол, таксотер), ингибиторы топоизомеразы (Кампто, топотекан), Навельбин, Гемцитабин, Кселода, Алимта, Оксалиплатин<br>Ингибиторы ароматазы (летрозол, анастрозол)<br>Индукторы дифференцировки (АТРА) |
| XXI век     | Молекулярно нацеленные препараты (Герцептин, Мабтера, Гливек (STI571))                                                                                                                                            |

На рубеже XX и XXI веков успехи молекулярной биологии создали базу для получения принципиально новых молекулярно нацеленных, так называемых таргетных, препаратов. Около 300 препаратов, имеющих своей мишенью онкогены, системы передачи сигнала, процессы дифференцировки, апоптоза и ангиогенеза проходят в настоящее время предклиническое и клиническое изучение.

В клиническую практику вошли Герцептин – гуманизированное моноклональное антитело к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) – HER-2neu, с успехом применяемый в терапии HER+ рака молочной железы. Этот препарат в настоящее время реально используется при лечении больных метастатическим раком молочной железы и изучается как возможный элемент адъювантной терапии.

Практическое применение при лечении неходжкинских лимфом получила Мабтера (ритуксимаб) химерное анти CD20 моноклональное антитело, связывающееся с трансмембранным антигеном CD20 нормальных и злокачественных b-лимфоцитов, индуцируя антителозависимую цитотоксичность и запуская апоптоз.

Препарат Гливек (STI571) ингибитор передачи сигнала направлен работает при хроническом миелолейкозе, вызывая не только клиническую, но и цитогенетическую ремиссию. Гливек также обладает противоопухолевой активностью при гастроинтестинальных стромальных опухолях.

Практическое применение в онкогематологии получили индукторы дифференцировки – производные ретиноевой кислоты и ее аналогов. АТРА (полностью трансретиноевая кислота), вызывая дифференцировку миелобластов, дает стойкие ремиссии при остром промиелоцитарном лейкозе.

Эти препараты имеют конкретную молекулярную мишень. Они требуют новых методов отбора и клинического изучения, так как принципиально отличаются

от цитостатиков прошлого века. Можно надеяться, что, сохранив лучшие препараты прошлого и дополнив их новыми молекулярно нацеленными препаратами, химиотерапия XXI века сможет значительно расширить возможности лечения онкологических больных.

Л.Ф. Ларионов не дожидаясь времени, когда реальностью стали методы лечения, основанные на достижении молекулярной биологии, однако его исследования подготовили почву для создания современной химиотерапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Gilman A., Philips F.S. The biological action and therapeutic application of the b-chloroethylamines and sulfates Science. – 1946. – 103. – 409 p.
2. Ларионов Л.Ф., Хохлов А.С., Шкодинская Е.Н., Васина О.С. О противоопухолевой активности п-ди (2 хлорэтил) амина фенолаланина (сарколизина). // Бюлл. Экспер. Биол. – 1955. – № 1. – С. 48–52.
3. Блохин Н.Н. Наш опыт химиотерапии злокачественных опухолей. // Вопросы онкологии. – 1959. – № 3. – С. 299–305.
4. Blokhin N.N., Larionov L.F., Perevodchikova N.I., et al. Clinical experience with sarcolysin in neoplastic diseases Ann. N.Y. // Acad. Scien. – 1958. – 68, № 3. – P. 1128–1132.
5. Блохин Н.Н., Переводчикова Н.И. Химиотерапия опухолевых заболеваний. – М.: Медицина, 1984.
6. Гарин А.М., Тюляндин С.А. Успехи в лечении больных диссеминированными герминогенными опухолями яичка. / Экспер. и клин. Фармакология. – 1994. – № 5. – С. 72–76.
7. Bergsagel D.T., Sprague C.C., Clustin C. et al. // Cancer Chemotherapy Reports. – 1962. – 28. – P. 87–89.
8. Круглова Г.В., Павичева Е.А., Меркулова Н.В. Сравнительные результаты лечения больных миеломной болезнью дробными дозами сарколизина и асалином. // Проблемы гематологии. – 1969. – № 2. – С. 21–24.
9. Демина Е.А., Юрьева Т.И., Тумян Г.С. и соавт. Отдаленные результаты комбинированной терапии больных лимфогранулематозом II стадии. // Терапевтический архив. – 1998. – 10, № 7. – С. 49–53.
10. Barlogie B., Jaganath S., Vesole D.R. et al. // Blood. – 1997. – 89. – P. 789–793.
11. Schmitz N. // Oncol. Rev. – 1998. – 13 (suppl 1). – P. 13.