

*Т.Ю. Семглазова<sup>1,2</sup>, С.А. Проценко<sup>1</sup>, А.Н. Стуков<sup>1</sup>, И.А. Балдуева<sup>1,2</sup>, А.И. Семенова<sup>1</sup>,  
А.В. Новик<sup>1</sup>, Л.В. Филатова<sup>1,2</sup>, С.М. Алексеев<sup>1</sup>, Д.Х. Латипова<sup>1</sup>, Г.М. Телетаева<sup>1</sup>,  
Ю.И. Комаров<sup>1</sup>, М.С. Моталкина<sup>1</sup>, В.В. Клименко<sup>1</sup>, М.А. Осипов<sup>1</sup>, З.С. Котова<sup>1</sup>,  
Е.В. Харченко<sup>1</sup>, Е.М. Анохина<sup>1</sup>, Н.Н. Бувевич<sup>1</sup>*

## **Как изменились подходы к лекарственной терапии злокачественных опухолей (первому отечественному противоопухолевому препарату посвящается)**

<sup>1</sup>ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России,  
Санкт-Петербург

**В 1947 году в Институте онкологии в Ленинграде впервые в СССР Л.Ф. Ларионовым и В.Г. Немецем был разработан и клинически апробирован первый отечественный цитостатик эмбихин. На протяжении последующих десятилетий в рамках отечественных и международных исследований было изучено более 150 различных противоопухолевых препаратов и средств сопроводительной терапии, вошедших в практику современной онкологии и гематологии. Базируясь на результатах фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований, в Институте успешно изучаются и внедряются все новые подходы в системном лечении злокачественных опухолей, включающие таргетную терапию и иммунотерапию.**

**Ключевые слова:** злокачественные опухоли, первый цитостатик, эмбихин, таргетная терапия, иммунотерапия

Сегодня в рамках отечественных и международных клинических испытаний изучено уже более 150 различных противоопухолевых препаратов и средств сопроводительной терапии, вошедших в практику современной онкологии и гематологии. Начало развитию отечественного противоопухолевого лекарственного лечения злокачественных опухолей было положено еще в 40-х годах прошлого века, на экспериментальном этапе становления системной противоопухолевой терапии, когда произошло одно из самых знаменательных событий в развитии отечественной онкологии. В 1947 году в Институте онкологии АМН СССР (г. Ленинград) впервые в СССР был применен в клинической практике первый отечественный препарат эмбихин. Препарат был разработан Леонидом Федоровичем Ларионовым – руководителем лаборатории экспериментальной терапии рака, созданной в 1945 году при поддержке директора Института Николая Николаевича Петрова, и профессором Ле-

нинградского технологического института Вульфом Григорьевичем Немецем [2, 8].

В 1946 году в зарубежной печати появилась первая статья А. Gilman и F.S. Philips [2, 25] о возможной активности азотистых ипритов при гемобластозах. Через год в Ленинграде под руководством Л.Ф. Ларионова и В.Г. Немеца уже был синтезирован целый ряд производных азотистых ипритов (хлорэтиламинов), в числе которых был и метил-бис-(β-хлорэтил)-амин, обозначенный авторами как эмбихин. Доступных сведений ни о методике лечения хлорэтил-аминами в клинике, ни о дозах и способах их введения в то время не было. Только в 1948 году вышла работа Грэфа о действии однократных смертельных доз азотистых ипритов у животных при разных способах введения [2, 26]. Доклиническое изучение противоопухолевых и токсических свойств эмбихина проводила сотрудница лаборатории экспериментальной терапии рака Лидия Леонидовна Малюгина, которая в 1947 году, по категорическому настоянию самого пациента, специальному разрешению правительственных и партийных инстанций и по настоятельной просьбе Николая Николаевича Петрова впервые ввела больному лимфопролиферативным заболеванием противоопухолевый препарат эмбихин [2].

Клиническое наблюдение: «Больной С., 49 лет, поступил в НИИ онкологии 08.12.1947 года с жалобами на слабость, быструю утомляемость, значительную потливость и похудание. Периферические лимфатические узлы во всех областях (шейные, подчелюстные, подбородочные, подмышечные, паховые) увеличены, некоторые до 4 см в диаметре. Лейкоцитоз – 35 тыс. при 78% лимфоцитов. Гистологическое исследование удаленного узла подтвердило диагноз лимфаденоза. Больному было сделано 30 введений эмбихина по 3 раза в неделю в дозе 4-5 мг. Все лимфатические узлы значительно уменьшились, некоторые почти перестали прощупываться.

Полностью прекратились клинические симптомы. Выписан 19.03.1948 г. Затем через 2 месяца последовал очередной цикл химиотерапии. При выписке 07.06.1948 г. клинический анализ крови нормализовался. В дальнейшем число лейкоцитов держится в пределах 10.000-16.000 тыс. (процент лимфоцитов 70-80, нейтрофилов 16-20). От начала лечения прошло два года и пять месяцев» [2].

С 1947 года монохимиотерапию эмбихином больным «белокровием», лимфогранулематозом, некоторыми опухолями продолжают научные сотрудники НИИ онкологии АМН СССР — Е.М. Кузьмина, О.Н. Никонова, Ю.В. Петров, Е.А. Цель [2]. В 1950 году Л.Ф. Ларионову и В.Г. Немецу «За разработку нового метода лечения лимфогранулематоза и лейкопролиферации препаратом «Эмбихин» и внедрение его в практику здравоохранения» присуждена Сталинская премия третьей степени. В 1951 году вышла монография Л.Ф. Ларионова «Лечение лейкопролиферации и лимфогранулематоза эмбихином» [2]. В этом же году Л.Ф. Ларионов был переведен на работу в Москву в недавно созданный Институт экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР, где он также организовал лабораторию экспериментальной химиотерапии опухолей, которой руководил до последних дней жизни [8]. Талант экспериментатора, сила научного предвидения, аналитический ум и широкая эрудиция, а также слаженная работа единомышленников (В.Г. Немеца, И.Я. Постовского, З.В. Пушкарева, И.Л. Кнунянц, О.Ф. Гинзбург, Л.Б. Радиной) позволили академику АМН СССР, профессору Л.Ф. Ларионову заложить более полувека назад фундамент всей современной лекарственной терапии злокачественных опухолей [2-4, 6, 24].

1. Злокачественная опухоль – это потенциально системное заболевание. Л. Ф. Ларионов защитил в 1937 году докторскую диссертацию на тему «Эндокринные железы и рак», блестяще обосновав положение, что рак – это болезнь всего организма, причиной развития которой может быть нарушение функций эндокринной системы.

2. Нет универсального средства, эффективно при всех злокачественных новообразованиях. «Идея создания универсального препарата против всех злокачественных опухолей абсурдна», напишет Л. Ф. Ларионов.

3. Избирательное действие противоопухолевых препаратов. Спектр действия цитостатиков ограничивается несколькими опухолями, в связи с чем необходимо создание большего числа противоопухолевых препаратов с различным механизмом действия. «Так, при лимфогранулематозе наиболее эффективными являются эмбихин, новоэмбихин, допан; ...ТюТЭФ оказывает

лечебное действие у ряда больных при раке яичников, раке молочной железы.».

4. Химический радикализм достигается высокими дозами цитостатиков. Для уничтожения всех опухолевых клеток с целью достижения полного выздоровления больного приходится временно жертвовать здоровыми органами и тканями.

5. Лечебный ответ на терапию опухоли обратно пропорционален массе опухоли.

6. Метастазы более чувствительны к противоопухолевому лекарственному лечению, чем первичная опухоль.

7. Комплексный подход в лечении злокачественных опухолей. В лабораторных условиях изучалось сочетанное действие на опухолевый процесс химиотерапии и хирургического воздействия.

8. Культуры и гетеротрансплантаты человеческих опухолей — оптимальная модель для изучения противоопухолевых препаратов.

9. Комбинированный подход к синтезу противоопухолевых препаратов. Основан на идее, которая была сформулирована еще в 1948 году, об использовании естественных метаболитов (производных пуринов, пиримидинов, аминокислот, а в наши дни и моноклональных антител) в качестве носителей цитотоксических групп.

После перевода Л.Ф. Ларионова в Москву направление экспериментальной лекарственной терапии в Институте онкологии было возобновлено в 1959 году с приходом талантливого токсиколога, профессора Николая Васильевича Лазарева, предложившего еще в 1946 году использовать в качестве стимуляторов репаративной регенерации нормальные метаболиты пуриновых и пиримидиновых оснований [1]. Другим вкладом Н.В. Лазарева в онкологию стало и учение об адаптогенах и о состоянии неспецифически повышенной сопротивляемости, а также его идея о значении физико-химических свойств химических соединений в их фармакологическом действии [8]. В 1961 году за своим учителем Н.В. Лазаревым в Институт онкологии после демобилизации последовал подполковник медицинской службы Михаил Лазаревич Гершанович (1924-2013) [8].

М. Л. Гершанович (18.09.1924–16.12.2013), заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, член редколлегии журнала «Вопросы онкологии», посвятил всю свою жизнь поиску новых методов химио- и гормонотерапии опухолей, средств профилактики и коррекции осложнений лекарственного лечения онкологических больных. С момента прихода М.Л. Гершановича в историю Института начался этап развития клинической химиотерапии злокачественных

опухолей. По совету своего друга и учителя Михаил Лазаревич одним из первых в нашей стране начал специализироваться по химиотерапии лимфомы Ходжкина, неходжкинских лимфом и различных солидных опухолей. В 1965 году он возглавил химиотерапевтическое отделение, а позже и весь отдел терапевтической онкологии [8]. На основе проведенных и руководимых Институтом клинических испытаний I-III фазы (в ряде случаев кооперированных с другими центрами) в практику был введен ряд отечественных противоопухолевых препаратов: проспидин (лечение саркомы Капоши, лимфом), карминоцин (химиотерапия саркомы мягких тканей и особенности – сарком матки) и многие другие. Михаил Лазаревич долгие годы являлся экспертом стран-членов Совета экономической взаимопомощи Восточной Европы по комплексной программе «Злокачественные новообразования». Еще в 1987 году под руководством проф. М.Л. Гершановича в Институте были начаты первые международные многоцентровые клинические исследования [8]. Являясь приверженцем сохранения качества жизни (КЖ) онкологических больных с распространенными формами болезни, Михаил Лазаревич всегда отмечал, что длительная стабилизация в результате противоопухолевой терапии диссеминированных форм солидных опухолей является оптимальным вариантом, который может быть достигнут пероральными цитостатиками длительного приема (например, капецитабином) [31] или редуцированными дозами цитостатиков в комбинации цисплатина с гемцитабином для метастатического рака молочной железы [30]. *В 2001 году М.Л. Гершанович вместе с коллективом выдающихся химиотерапевтов нашей страны во главе с профессором Наталией Иннокентьевной Переводчиковой был награжден Государственной премией «За клиническую разработку и внедрение в медицинскую практику новых эффективных методов лекарственной терапии злокачественных опухолей».*

Учениками М.Л. Гершановича в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова накоплен богатый опыт лекарственного лечения больных лимфопролиферативными заболеваниями, раком молочной железы, яичников, легкого, предстательной железы, органов желудочно-кишечного тракта, головы и шеи, герминогенными опухолями, меланомой кожи, саркомами мягких тканей и костей, злокачественными опухолями других локализаций [7, 11-23, 27-32].

Основываясь на основных принципах лекарственной терапии злокачественных опухолей, сформулированных еще 70 лет назад Леонидом Федоровичем Лазаревым, по инициативе директора Института, академика РАМН Кайдо

Пауловича Хансона в 1996 году было создано принципиально новое научно-клиническое подразделение института — отделение биотерапии и комплексного лечения солидных опухолей. Организация отделения была продиктована необходимостью разработки и внедрения в клиническую онкологию новых методов биотерапии, современных клеточных технологий. С момента организации до 2010 года отделением руководил профессор, доктор медицинских наук Владимир Михайлович Моисеенко [9]. В течение последних десятилетий в Институте ведется большая научно-практическая работа по иммунотерапии злокачественных опухолей: изучение противоопухолевого иммунитета и современных иммуноонкологических препаратов, разработка новых способов иммунотерапии, противоопухолевых вакцин, а также современных направлений трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых и детей с различными злокачественными опухолями [8].

На протяжении последнего десятилетия в Институте успешно работает Центр по лечению герминогенных опухолей у взрослых и детей с командой высококвалифицированных профессионалов-онкологов, включающей хирургов (урологов, гинекологов, торакальных и абдоминальных хирургов), специалистов по лекарственной терапии (химиотерапевтов, онкопедиатров) [13]. Комплексный мультидисциплинарный подход в соответствии с современными международными стандартами дает возможность полного излечения пациентов герминогенными опухолями при проведении лечения, включающего интенсивную химиотерапию (при необходимости — высокодозную химиотерапию с трансплантацией стволовых клеток периферической крови), хирургическое лечение, по показаниям — лучевую терапию. Ежегодно в отделении получают лечение до 40 первичных пациентов распространенными формами герминогенных опухолей.

При выборе тактики лечения по сравнению с высокочувствительными к химиотерапии опухолями (герминогенные, лимфопролиферативные) для всех других солидных опухолей критериями эффективности лекарственного лечения считается увеличение показателей продолжительности жизни и улучшение КЖ, что невозможно без обращения к личности человека. «Больной — это всегда человеческая личность, со всеми ее сложными переживаниями, а отнюдь не безличный случай», — напишет в монографии 1945 года «Вопросы хирургической деонтологии» основоположник отечественной онкологии Н.Н. Петров [10]. В последние годы в Институте внедряются методики по изучению КЖ с помощью различных опросников, направленных на выявление интересующих симптомов, установ-

ление параметров функционирования больных и выяснение их общего состояния. Из них врачи получают информацию о КЖ больных, которая может быть использована для повышения эффективности или коррекции лечения конкретного больного и служит критерием успешности и адекватности терапии [17-19].

Одним из направлений по улучшению КЖ больных рассматривается изучение эфферентной терапии, фотодинамической терапии и криотерапии в комбинированном лечении диссеминированных солидных опухолей. В настоящее время пациентам метастатическим колоректальным раком в качестве терапии первой линии проведено 160 сеансов экстракорпоральной гемокоррекции в комбинации с химиотерапией по схеме «FOLFOX+бевацизумаб» [5]. КЖ оценивается самими больными на протяжении всего лечения с помощью опросника EORTC (версия 3.0). Анализ отдаленных результатов позволит определить место представленных выше методов в комплексном лечении злокачественных опухолей.

В последнее десятилетие персонализация лекарственной терапии злокачественных опухолей, основанная на изучении индивидуальных особенностей опухоли и организма, является основным направлением современной онкологии. Определение таких предиктивных маркеров, как HER2 при раке молочной железы (PMЖ), CD20 — при злокачественной лимфоме, C-kit — при гастроинтестинальных стромальных опухолях, EGFR, ALK при немелкоклеточном раке легкого, KRAS при раке толстой кишки является обязательным при выборе противоопухолевой терапии. Коренные изменения в лекарственном лечении злокачественных опухолей связаны с появлением новых классов противоопухолевых средств, в первую очередь таргетных препаратов, направленных на определенную молекулярную мишень. Назначению данных противоопухолевых агентов предшествует молекулярно-генетическое тестирование биологического материала (ткани опухоли или крови больного) [12, 15, 17]. Так, например, применение таргетных препаратов, направленных на рецептор эпидермального фактора роста 2 типа (HER2), таких, как трастузумаб, пертузумаб, трастузумаб эмтанзин (иммуноконъюгат) и лапатиниб, позволяет менять природу заболевания и значимо увеличивать все показатели выживаемости [18].

Доказано, что злокачественные опухоли характеризуются значительной гетерогенностью экспрессии молекулярно-генетических предиктивных маркеров. Прецизионный подход в выборе терапии обеспечивает 2–7 кратное увеличение ожидаемой эффективности лекарственного лечения для больных различными солидными

опухолями основных локализаций. На большом клиническом материале с включением 1582 пациентов, получавших лечение в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, были изучены возможности использования молекулярных маркеров с предиктивной целью при выборе лекарственной терапии метастатических солидных опухолей: НМРЛ — экспрессия  $\beta$ -тубулина (TUB $\beta$ III) при назначении таксанов и платиносодержащих препаратов, мутации EGFR при применении тирозинкиназных ингибиторов EGFR; раке желудка — экспрессия BRCA1, TOP2A при назначении платиносодержащих препаратов и антрациклиновых антибиотиков; мутации BRCA1 при применении препаратов платины; колоректальном раке — экспрессия DPD, TS, TP при назначении фторпиримидинов [14].

Предиктивное значение экспрессии мРНК гена TUB $\beta$ III в качестве маркера чувствительности опухоли к таксанам было изучено у 140 больных местно-распространенным PMЖ. У больных с низким уровнем экспрессии гена TUB $\beta$ III отмечалось достоверное улучшение показателей бессобытийной 2-летней выживаемости по сравнению с теми больными, у которых экспрессия гена TUB $\beta$ III была высокой (80,3% против 54,8%,  $p < 0,05$ ). Проведенное исследование также подтвердило высокую чувствительность больных BRCA1-ассоциированным местно-распространенным PMЖ к неоадьювантной химиотерапии. Поэтому уже сейчас при планировании лечения местно-распространенного PMЖ наряду с определением биологического подтипа и мутационного статуса гена BRCA1, целесообразно учитывать маркеры чувствительности к цитостатикам [32].

Сотрудники отделения химиотерапии и инновационных технологий НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова являются пионерами в лечении больных диссеминированной меланомой кожи современными таргетными и иммуноонкологическими препаратами в нашей стране. Появление молекулярно-направленных таргетных препаратов, а также ингибиторов иммунных «точек контроля» изменило тактику лечения больных метастатической меланомой. BRAF-ингибиторы (вемурафениб и дабрафениб) в монотерапии и в комбинации с MEK-ингибиторами продемонстрировали высокую эффективность в лечении пациентов нерезектабельной или метастатической меланомой с наличием мутации в гене BRAF V600 [11, 29]. Значительный, основанный на результатах молекулярно-генетического тестирования, опыт применения BRAF- и MEK — ингибиторов на основании молекулярно-генетического тестирования, ингибиторов иммунных контрольных точек (анти-CTLA-4, анти-PD1, анти-PDL1-моноклональных анти-

тел), а также вакцинотерапии является предметом обсуждения на отечественных и международных конференциях, экспертных советах, находит отражение в российских и иностранных публикациях [9, 11, 29].

Новая эра иммуноонкологии связана с появлением современного поколения противоопухолевых препаратов – ингибиторов иммунных «точек контроля» или регуляторных молекул ключевых этапов иммунного ответа. Эти препараты не воздействуют непосредственно на злокачественные клетки, их действие ориентировано на клетки иммунной системы больного, направляя их на борьбу с опухолью. Непосредственной противоопухолевой активностью обладают активированные цитотоксические Т-лимфоциты, которые инфильтрируют злокачественные клетки и вызывают их гибель. Другими словами, модуляторы активности иммунологического синапса – ингибиторы CTLA4 и PD1/PD1L заново обучают иммунную систему организма бороться со злокачественной опухолью, лишая опухолевых клеток возможности «ускользнуть» от иммунного надзора. Первая группа препаратов (ингибиторы CTLA4) работают в момент активации наивных Т-лимфоцитов в лимфатических узлах. Вторая группа (ингибиторы PD-1) может работать и в опухолевой ткани с уже активированными лимфоцитами, что, вероятно, является ключевым аспектом их деятельности [11].

При применении ипилимумаба в рамках программы расширенного доступа в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (пролечено более 100 больных диссеминированной меланомой кожи) результаты оказались практически такими же, как и в регистрационных исследованиях, несмотря на включение значительной доли прогностически неблагоприятных больных с метастазами в головном мозге. По данным промежуточного анализа частота объективных ответов составила 17% (6% — полный регресс), медиана выживаемости без прогрессирования – 2,7 мес., общая выживаемость – 13,5 мес. По нашим данным, противоопухолевый эффект ипилимумаба у некоторых пациентов сохранялся даже спустя годы после завершения лечения [8, 11].

С целью определения предпосылок для новых направлений лечения онкологических больных с неблагоприятным прогнозом в НИИ онкологии проводится анализ данных о состоянии иммунной системы у пациентов, получавших системное лекарственное лечение по поводу метастатического процесса. В исследование были включены больные, получавшие терапию ипилимумабом по поводу диссеминированной меланомы в качестве 2-й и последующих линий терапии в рамках программы расширенного доступа. Для выявления отличий в иммунных ре-

акциях в зависимости от эффекта иммунотерапии 84 пациента были разделены на 3 группы в зависимости от ответа на лечение (объективный ответ, стабилизация, прогрессирование) и по длительности эффекта (более или менее 6 мес.). Средний возраст больных составил 52 года, медиана времени наблюдения за больными – 178 дней. Из включенных больных 32 (36%) были женщины, 57 (64%) – мужчины. У больных на фоне терапии ипилимумабом отмечался рост уровня CD38+ активированных Т-лимфоцитов. При этом у пациентов с прогрессирующим процессом эти изменения были неустойчивы и характеризовались значительным снижением показателя к 4-му введению. Значительный рост содержания Т-регуляторных клеток у больных с прогрессированием процесса объяснялся высоким уровнем Т-супрессоров и CTLA4+ хелперов (увеличение последних почти в 2 раза), что, очевидно, приводило к недостаточности иммунного ответа. Наличие разнонаправленной динамики иммунологических изменений требует более углубленного изучения выявленных феноменов и разработки системы комплексного учета иммунологических показателей для интегральной оценки состояния иммунной системы в целом или отдельных ее звеньев.

Активное участие сотрудников Института в программах широкого доступа к новым иммуноонкологическим агентам (ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб) позволило пролечить около 200 больных диссеминированной меланомой кожи, раком легкого и почки и приобрести бесценный опыт работы в иммунотерапии злокачественных опухолей, а также содействовало скорейшему продвижению включения этих препаратов в Государственный реестр лекарственных средств [9, 11].

Значительные успехи применения ингибиторов иммунных «точек контроля» оттеснили результаты использования других методов биотерапии на второй план. Применение зрелых дендритных клеток в контексте иммуномодулирующих средств и эфферентной терапии также показало клинически значимые результаты. Эта технология является на сегодняшний день единственным разрешенным методом вакцинотерапии у онкологических больных в РФ. Современная иммунотерапия меланомы кожи может также включать локальные методы химического и физического воздействия на опухолевые очаги, в том числе фотодинамическую терапию.

### Заключение

С момента создания и клинической апробации в 1947 году первого цитостатика в нашей стране, благодаря принципам современной ле-

карственной терапии злокачественных опухолей, заложенным более полувека лет назад академиком Л.Ф. Лазаревым, противоопухолевая лекарственная терапия в своем развитии продвинулась далеко вперед. Результатом интенсивных исследований в области системной лекарственной терапии являются возможность полного излечения ряда злокачественных опухолей наряду с переводом некогда инкурабельных заболеваний в хронические. Сегодня сотрудники НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, основываясь на результатах фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований, успешно изучают и внедряют в клиническую практику новые подходы в персонализированном лечении больных с различными злокачественными опухолями, позволяющие добиться высокой эффективности и увеличения продолжительности жизни пациентов при сохранении ее качества.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Лазарев Н.В. Значение пиримидиновых производных для медицины // Материалы конференции по проблеме медицинского применения пиримидиновых производных, 1961. – Ростов-на-Дону. – С. 3-8.
2. Ларионов Л.Ф. Лечение лейкозов и лимфогранулематоза эмбихином / Л.Ф. Ларионов; АМН СССР; Институт онкологии: Изд-во Академии медицинских наук СССР, 1951. – 99 с.
3. Ларионов Л.Ф. Вопросы химиотерапии злокачественных опухолей / ред. Н.Н. Блохин, Л.Ф. Ларионов. – М.: 1960. – С. 7-14.
4. Ларионов Л.Ф. Современное состояние и перспективы химиотерапии злокачественных опухолей с помощью алкилирующих соединений // Вопросы онкологии. – 1959. – Т. 5. – №3. – С. 290-298.
5. Латипова Д.Х., Проценко С.А., Новик А.В. и др. Место эфферентной терапии в лечении солидных опухолей // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61. – № 2. – С. 174 – 179.
6. Лесная Н.А., Трещалина Е.М. Леонид Федорович Ларионов – основоположник отечественной химиотерапии опухолей // Российский биотерапевтический журнал. – 2003. – Т. 2. – № 2. – С. 3-5.
7. Моталкина М.С., Кулева С.А., Алексеев С.М. и др. Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток: прошлое, настоящее и будущее // Педиатр. – 2016. – №2. – С. 96-103.
8. НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова: 85 лет на службе здравоохранения. Коллектив авторов, 2012. – СПб: Ладога. – 352 с.
9. Новик А.В., Комаров Ю.И., Проценко С.А. и др. Клиническая оценка применения ипилимумаба у больных диссеминированной меланомой кожи: опыт ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России в программе расширенного доступа (CA184-EAP) // Евразийский онкологический журнал. – 2014. – №3. – С. 933-934.
10. Петров Н.Н. Вопросы хирургической деонтологии / Н.Н. Петров. – Ленинград: Наркомздрав СССР; Гос. ордена Ленина институт усовершенствования врачей им. С.М. Кирова, 1945. – 60 с.
11. Проценко С.А., Новик А.В., Ахаева З.Ю. и др. Современные возможности персонализированной терапии метастатической меланомы // Современная онкология. – 2014. – № 3. – С. 57-64.
12. Проценко С.А., Рудакова А.В. Терапия неоперабельного немелкоклеточного рака легкого gefитинибом у пациентов с мутациями в гене EGFR: фармакоэкономические аспекты // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61. – № 4. – С. 676-680.
13. Проценко С.А., Семенова А.И., Новик А.В. и др. Лечение больных распространенными герминогенными опухолями яичка // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61. – № 2. – С. 289 – 296.
14. Проценко С.А., Моисеенко В.М., Имянитов Е.Н. Принципы индивидуализации противоопухолевой терапии // Совершенствование мед. помощи при онкол. заболеваниях.: науч. конф.; VII съезд онкологов России. – М., 2009. – Т. 1. – С. 171.
15. Семенова А.И., Проценко С.А., Новик А.В. и др. Возможности новых антиангиогенных препаратов во второй линии лекарственной терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) // Фарматека. – 2016. – Т. 17 (330). – С. 9-19.
16. Семиглазова Т.Ю., Гершанович М.Л. Пероральные фторпиримидины в химиотерапии злокачественных опухолей // Вопр. онкологии. – 2001. – Т. 47. – № 4. – С. 388-394.
17. Семиглазова Т.Ю., Жабина А.С., Проценко С.А. и др. Таргетная терапия НМРЛ с активирующими мутациями EGFR улучшает качество жизни // Медицинский совет. – 2016. – Т. 10. – С. 62-71.
18. Семиглазова Т.Ю., Криворотыко П.В., Беляев А.М. и др. Качество жизни – важнейший критерий эффективности лекарственной терапии диссеминированного рака молочной железы / Учебное пособие. – СПб.: Издательство ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, 2016.– 44 с.
19. Семиглазова Т.Ю., Ткаченко Г.А., Чулкова В.А. Психологические аспекты лечения онкологических больных // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4, спецвыпуск 1. – С. 54-58.
20. Стуков А.Н., Гершанович М.Л., Бланк М.А. и др. Противоопухолевые лекарственные средства / Ред. М.Л. Гершанович и М.А. Бланк. – НИКА, Санкт-Петербург, 2011. – 656 с.
21. Стуков А.Н., Гершанович М.Л., Семиглазова Т.Ю. и др. Осложнения противоопухолевой терапии // Ред. Гершанович М.Л. и М.А. Бланк. – Роза Ветров, СПб, 2013. – 376 с.
22. Телетаева Г.М., Семиглазова Т.Ю., Жабина А.С. и др. Пероральные формы цитостатиков в лечении метастатического рака молочной железы: роль в клинической практике // Медицинский совет. – 2016. – № 10. – С. 74-83.
23. Филатова Л.В., Алексеев С.М., Зюзгин И.С. и др. Риск-адаптированные стратегии терапии лимфомы Ходжкина // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 62. – № 2. – С. 330-339.
24. Blokhin N., Larionov L., Perevodchikova N. Annals of N.Y. // Acad. Sci. – 1958. – Vol. 68. – Art.3. – S. 1128.
25. Gilman A., Philips, F.S. The Biological Actions and Therapeutic Applications of the B-Chloroethyl Amines and

- Sulfides // Science. – 1946. – Vol. 103. — № 2675. – P. 409-436.
26. Graef I., Karnofsky D.A. et al. The clinical and pathologic effects of the nitrogen and sulfur mustards in laboratory animals // Am. J. Pathol. – 1948. – Vol. 24 (1). P. 1-47.
  27. Moiseyenko V., Protsenko S., Levchenko E. et al. High efficacy of first-line gefitinib in non-Asian patients with EGFR-mutated lung adenocarcinoma // Onkologie. – 2010. – Vol. 33. – № 5. – P. 231-238.
  28. Novik A., Protsenko S., Baldueva I. et al. Vemurafenib-induced progression of breast cancer: a case report and review of the literature // Target Oncol. – 2016. – Vol. 11(2). – P. 235-23.
  29. Protsenko S., Semionova A., Komarov Y. et al. BRAF-mutated clear cell sarcoma is sensitive to vemurafenib treatment // Inv. New Drugs. – 2015. – Vol. 33. – P. 1136-1143.
  30. Semiglazova T., Filatova L., Gershanovich M. Phase II study cisplatin plus gemcitabine in antracycline, docetaxel and capecitabine-refractory metastatic breast cancer // Annals of Oncology. – 2004. – Vol. 15, Suppl. 3. – P. 43.
  31. Semiglazova T., Gershanovich M. The efficacy of Capecitabine in Antracyclin-refractory and Antracyclin and Docetaxel-refractory metastatic breast cancer (MBC) // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 21. – 2002. – abstract 2061. – P. 164.
  32. Semiglazova T., Krivorotko P., Novikov S. et al. Predictive value of mRNA expression of tubβIII gene in the treatment of locally advanced breast cancer // 4th ESO-ESMO International Consensus Conference ABC3: 2015. – Poster 107.

*T.Yu. Semiglazova<sup>1,2</sup>, S.A. Protsenko<sup>1</sup>, A.N. Stukov<sup>1</sup>, I.A. Baldueva<sup>1,2</sup>, A.I. Semenova<sup>1</sup>, A.V. Novik<sup>1</sup>, L.V. Filatova<sup>1,2</sup>, S.M. Alekseev<sup>1</sup>, D.Kh. Latipova<sup>1</sup>, G.M. Teletaeva<sup>1</sup>, Yu.I. Komarov<sup>1</sup>, M.S. Motalkina<sup>1</sup>, V.V. Klimenko<sup>1</sup>, M.A. Osipov<sup>1</sup>, Z.S. Kotova<sup>1</sup>, E.V. Kharchenko<sup>1</sup>, E.M. Anokhina<sup>1</sup>, N.N. Buevich<sup>1</sup>*

### **How approaches to drug therapy for malignant tumors have changed (to the first domestic anti-tumor drug is dedicated)**

<sup>1</sup>N.N. Petrov Research Institute of Oncology,  
<sup>2</sup>I.I. Mechnikov North-West State Medical University,  
St. Petersburg

In 1947 for the first time in the USSR in the Leningrad Institute of Oncology L.F. Larionov and V.G. Nemets have developed and clinically tested the first domestic cytostatic embihin. Since that time more than 150 different anti-cancer agents and supportive care medications were widely investigated and used in current clinical practice in oncology and hematology in the frames of domestic and international studies. Nowadays basing on results of fundamental, clinical and experimental trials new high-effective medical approaches to systemic treatment such as targeted therapy and immunotherapy for patients with different malignant tumors are successfully studied and implemented.

Key words: malignant tumors, first cytostatic, embihin, targeted therapy, immunotherapy

Поступила в редакцию 18.01.2017 г.