

ОСНОВНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ОНКОЛОГИИ В 2016 ГОДУ

ДИРЕКТОР ФГБУ «РОНЦ
ИМЕНИ Н.Н. БЛОХИНА»
МИНЗДРАВА РОССИИ

Михаил Иванович Давыдов



СТАРШИЙ НАУЧНЫЙ
СОТРУДНИК ОТДЕЛЕНИЯ
КЛИНИЧЕСКОЙ
ФАРМАКОЛОГИИ
И ХИМИОТЕРАПИИ
ФГБУ «РОНЦ ИМЕНИ
Н.Н. БЛОХИНА»
МИНЗДРАВА РОССИИ

Михаил Юрьевич Федянин



Последние несколько лет ознаменовались впечатляющими достижениями в онкологии, которые не только кардинально изменили диагностические и лечебные подходы, значительно улучшив эффективность лечения онкологических пациентов, но и заложили новые основы для дальнейших научных исследований.

В мае 2016 года в журнале *Lancet Oncology* был опубликован анализ эффективности скрининга рака легкого, проводимого в США. Следует напомнить, что в США в настоящий момент скрининг рака легкого проводится с помощью ежегодного выполнения низкодозовой компьютерной томографии (далее – НДКТ) у пациентов с высоким риском заболевания (возраст с 55 до 74 лет, курящих табак как минимум 30 лет или бросивших курить

в течение последних 15 лет), что позволяет уменьшить смертность в данной группе на 15–20%. Авторы исследования сравнили частоту выявления рака легкого и смертность от данной патологии в зависимости от результатов первого НДКТ более чем у 26 тыс. человек. Оказалось, что если по результатам первого НДКТ отсутствовали какие-либо изменения в легких (а таких людей было 72,6%), то риск выявления у них в дальнейшем рака легкого и смерти от него был относительно низким. С учетом возможного отрицательного эффекта от частого выполнения НДКТ увеличение интервалов между обследованиями уменьшит и лучевую нагрузку на пациента, и финансовую нагрузку на государство.

Еще одной активно применяемой скрининговой процедурой – уже для выявления рака молочной железы – является маммография, которая, по данным большинства исследований, снижает смертность от данной патологии. Однако при высокой радиологической плотности молочных желез чувствительность маммографии значительно снижается в плане выявления рака, а кроме этого, увеличиваются и интервалы между обследованиями. По результатам исследования, опубликованном в журнале *JCO* в 2016 году, у данной группы пациенток с негативными результатами маммографии для выявления рака помогает проведение ультразвукового исследования. В то же время авторы работы рекомендуют на первом этапе выполнять не классическую маммографию пациенткам с высокой плотностью молочных желез, а его вариант – томосинтез, а в дальнейшем, в случае отрицательного результата томосинтеза, проводить ультразвуковое исследование. В продолжение темы скрининга рака молочной железы интересны результаты анализа практически 6 млн маммограмм в США, который показал, что возраст старше 75 лет не является причиной прекращения скрининга: необходимо ориентироваться на предполагаемую продолжительность жизни, определяемую индивидуально.

В России часто практикуется скрининг рака яичников в виде ультразвукового исследования органов малого таза и определения уровня СА-125 в плазме крови.

В 2016 году были опубликованы результаты крупного исследования UKCTOCS. Тогда проспективно более чем у 200 тыс. женщин в возрасте от 50 до 74 лет сравнили эффективность ежегодного проведения трансвагинального УЗИ или определения уровня СА-125 (с помощью определенного алгоритма рассчитывали риск рака яичников, основываясь на значимом повышении уровня онкомаркера) в случае отсутствия каких-либо скрининговых процедур. Оказалось, что перечисленные скрининговые процедуры значимо не снижают смертность от рака яичников у всей популяции больных. В настоящий момент проводятся поданализы данного исследования с целью выявления подгрупп женщин, которым скрининг все-таки показан.

Достигнут определенный прогресс в понимании необходимости хирургического компонента в лечении больных метастатическим раком, что касается удаления первичной опухоли. Так, при раке молочной железы уже второе исследование показало отсутствие необходимости мастэктомии у пациенток с отдаленными метастазами – это не сказывается на значимом увеличении общей выживаемости. При метастатическом раке желудка также не следует выполнять гастрэктомию при неосложненном течении первичной опухоли – это не сказывается на общей выживаемости пациентов. Более того, появляются работы относительно возможности отказаться от хирургического лечения после химиолучевой терапии местнораспространенного рака прямой кишки у пациентов с полным клиническим ответом. Среди 129 пациентов с полным клиническим ответом, оставленных под наблюдением – без операции, только у 34% отмечен повторный рост опухоли. Из них только у 12% впоследствии развились метастазы. Показатели 3-летней общей выживаемости составили 96% в группе наблюдения против 87% в группе контроля (пациенты с полным клиническим ответом с хирургическим лечением).

В системной терапии злокачественных опухолей отмечен прорыв за последние несколько лет. В первую очередь это накапливающиеся данные об эффективности иммунотерапии. В иммунотерапии исследовалось большое число подходов, но только один пока нашел клиническое подтверждение – блокирование иммунных чек-пойнтов, с помощью которых опухоль ускользает от иммунной системы организма. Применение моноклональных антител к таким чек-пойнтам (CTLA4, PD1, PD-L1) позволяет иммунной системе атаковать опухолевые клетки. Первые позитивные исследования были опубликованы еще в 2011 году касательно больных с метастатической меланомой. За прошлый год за рубежом расширились показания к применению данных препаратов: рак мочевого пузыря, рак легкого, рак почки, рак головы и шеи, лимфома Ходжкина. Позитивные результаты в применении анти-PD-1-антител объявлены в 2016 году и при гепатоцеллюлярном раке печени, и при метастатическом раке желудка, и при опухолях с микросателлитной нестабильностью. В то же время существует ряд особенностей терапии данными препаратами. Так, только у небольшой группы пациентов будет ответ на терапию, поэтому на всей популяции больных в большинстве исследований не отмечено выигрыша в выживаемости без

прогрессирования при перечисленных нозологиях. Другой особенностью данной группы препаратов является длительность ответа на терапию, если она возникает на фоне лечения, в частности, анти-PD-1-антителами. Причем некоторые пациенты с отдаленными метастазами живут годами без признаков прогрессирования, особенно при меланоме. А принимая во внимание крайне высокую стоимость и риск аутоиммунных осложнений, всё больше исследовательских групп ищут биомаркеры эффективности терапии данным классом препаратов. Эксперты Американского общества клинической онкологии (ASCO) назвали 2017 год в онкологии не иначе, как Immunotherapy 2.0, подчеркивая тем самым необходимость дальнейшего прогресса в применении данного подхода: расширения показаний к применению, продления жизни больных, поиска биомаркеров.

По-прежнему развивается и персонализированный подход в лечении противоопухолевыми препаратами. Всё больше опухолей разделяют на молекулярные подтипы, требующие специфической терапии. Например, при раке толстой кишки с мутацией в гене BRAF наилучшие эффекты показывают тройные комбинации таргетных препаратов. Однако 2016 год не прошел и без разочарований: не доказана эффективность ниволумаба (анти-PD1-антитела) в первой линии терапии больных немелкоклеточным раком легкого, селуметиниба (ингибитора MEK) во второй линии лечения больных немелкоклеточным раком легкого с мутацией в гене KRAS, олапариба (ингибитора PARP) при раке желудка. Отсутствует выигрыш от применения внутривенной химиотерапии при раке яичников и раке желудка.

Что касается фундаментальных исследований в онкологии, то на первом месте остаются работы по дальнейшей таксономии различных опухолей по результатам молекулярно-генетического анализа. Такие исследования позволяют определять не только прогноз течения различных подтипов болезни, но и тактику выбора терапии, изучение мишеней для новых препаратов, механизмов резистентности к тем или иным лекарственным средствам. В последнем случае ученым и клиницистам помогает так называемая жидкостная биопсия, которая представляет собой различные суррогатные маркеры (ДНК, РНК, клетки) опухоли в биологических жидкостях пациентов. С учетом гетерогенности и поликлональной природы опухоли применение методов детекции опухолевой ДНК, циркулирующей в плазме крови больных, позволяет изучить весь спектр мутаций, которые представлены в различных очагах проявления болезни. Применение циркулирующей опухолевой ДНК позволяет не только диагностировать резидуальную болезнь после хирургического «радикального» лечения, но и изучить динамику молекулярных нарушений в опухоли как отражение механизмов лекарственной резистентности.

Возвращаясь к теме высокой стоимости лекарственных препаратов, необходимо отметить возрастающую роль появления биоаналогов уже зарегистрированных моноклональных антител, что значительно снижает стоимость лечения онкологических больных. В 2016 году были доложены результаты качественно проведенно-



го рандомизированного исследования III фазы по оценке безопасности и эффективности биоаналога трастузумаба Мy1-1401O в сравнении с оригинальным препаратом (в комбинации с паклитакселом в первой линии терапии больных раком молочной железы). В исследование было включено 458 больных. Именно такое число больных авторам понадобилось, чтобы показать отсутствие различий в достижении объективного эффекта между биоаналогом и оригинальным трастузумабом (двусторонний доверительный интервал для различий в частоте объективных ответов должен находиться в пределах от -15 до +15% по рекомендациям Европейского агентства лекарственных средств (EMA)). Нельзя не сказать, что в России зарегистрирован биоаналог трастузумаба российского производства, однако понимание Минздравом России и российским изготовителем принципов доказательной медицины расходится с европейским подходом. Для регистрации отечественного биоаналога трастузумаба понадобилось провести исследование с включением 126 больных с похожими критериями включения в исследование, так же как и в работе с зарубежным антителом Мy1-1401O. Однако, чтобы показать отсутствие различий

в достижении объективного эффекта между биоаналогом и оригинальным трастузумабом, двусторонний доверительный интервал для различий в частоте объективных ответов должен был находиться в пределах от -20 до +20% по сравнению с препаратом «Герцептин®» (компания «Ф. Хоффманн – Ла Рош Лтд.», Швейцария), применяемым в сочетании с паклитакселом у больных метастатическим раком молочной железы.

К сожалению, из других «достижений» отечественной онкологии, в первую очередь со стороны Минздрава России, которые бы повлияли на лечение пациентов, можно привести отсутствие в XXI веке в стране современных федеральных программ по скринингу наиболее распространенных онкологических заболеваний, изменение статуса Московской ГКБ №62, особенности закупок противоопухолевых препаратов или переход на одноканальное финансирование по тарифам ОМС, которые никак не покрывают потребностей онкологических больных в противоопухолевом лечении. Тем не менее онкологи надеются на улучшение ситуации в 2017 году: он должен оказаться более благоприятным как для пациентов, так и для медицинских работников.