

ОСНОВНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ В 2017 ГОДУ

ИСПОЛНЯЮЩИЙ
ОБЯЗАННОСТИ ДИРЕКТОРА
ФГБУ «НМИЦ онкологии
имени Н.Н. Блохина»
МИНЗДРАВА РОССИИ
ЧЛЕН-КОРРЕСПОНДЕНТ РАН

**Иван Сократович
Стилиди**



ИСПОЛНИТЕЛЬНЫЙ
ДИРЕКТОР АССОЦИАЦИИ
ОНКОЛОГОВ РОССИИ,
ЗАМЕСТИТЕЛЬ ДИРЕКТОРА
НИИ КИЭР ФГБУ «НМИЦ
онкологии
имени Н.Н. Блохина»
МИНЗДРАВА РОССИИ

**Александр Валерьевич
Петровский**



Еще 10–15 лет назад ежегодно регистрировалось 2–3 препарата для лечения онкологических заболеваний. В 2017 году Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) одобрило 18 новых препаратов и 13 новых показаний для 16 видов рака. До недавнего времени об ускоренных одобрениях, когда препарат регистрировался для продажи на рынке после 1–2-й фазы клинических исследований, речи не шло. В прошедшем году FDA выдало 11 ускоренных одобрений на основании результатов исследований, превосходящих всякие ожидания. Такого прогресса в развитии лекарственной терапии в онкологии, как сейчас, не было никогда. Он наблюдается во всех областях, даже ранее считавшихся безнадежными.

Например, достигнуты колоссальные успехи в лечении немелкоклеточного рака легкого (далее – НМРЛ). Почти 20 лет мы топтались у цифры 8 месяцев общей продолжительности жизни при проведении токсичной цисплатин-содержащей химиотерапии больным с метастатическим процессом. Первые успехи связаны с разработкой таргетной терапии у больных с наличием драйверных мутаций сначала в гене EGFR, а затем транслокации ALK и ROS1. Разработка и клиническое внедрение препаратов из группы ингибиторов тирозинкиназ позволили увеличить медиану времени до прогрессирования до 10 месяцев, а общую продолжительность – до 20–24 месяцев. К сожалению, на фоне лечения развивается резистентность опухолевых клеток к этим препаратам, которая в большинстве случаев объясняется наличием второй мутации в кодирующем гене. Потребовалось создание таких препаратов, которые могли бы работать даже в случае появления опухолевого клона с вторичной инактивирующей мутацией. Препарат осимертиниб способен блокировать тирозинкиназу рецептора EGF при наличии как активирующей мутации (del19 или L858R), так и мутации T790M, отвечающей за резистентность к ингибиторам тирозинкиназы 1–2-го поколений. В проведенных исследованиях осимертиниб был эффективен в случае прогрессии на gefitinibe и обладал большей эффективностью по сравнению с химиотерапией цисплатином и пеметрекседом. В сентябре 2017 года на конгрессе ESMO были объявлены предварительные результаты сравнения gefitiniba и осимертиниба в первой линии у больных НМРЛ с наличием активирующей мутации гена EGFR. Осимертиниб легко и непринужденно переиграл gefitinib, увеличив медиану времени до прогрессирования с 10,2 до 18,9 месяца. Это фантастический результат для первой линии системной терапии, продемонстрированный осимертинибом, и его преимущество наблюдалось во всех подгруппах больных.

Еще больших успехов достигли ингибиторы ALK 2-го поколения. Препарат алектиниб способен блокировать киназную активность ALK, в том числе при возник-

новении резистентности к кризотинибу вследствие мутации L1196M. В рандомизированном исследовании ALEX проводилось сравнение кризотиниба и алектиниба в качестве первой линии терапии у больных с транслокацией ALK. Медиана времени до прогрессирования при приеме алектиниба составила 25,7 месяца в сравнении с 10,4 месяца при назначении кризотиниба.

И, наконец, иммуноонкология. Моноклональные антитела к рецептору PD-1 ниволумаб и пембролизумаб и лиганду PD-L1 атезолизумаб вытеснили доцетаксел в качестве лекарственной терапии второй линии при прогрессировании после цисплатин-содержащей химиотерапии. Все три моноклональных антитела продемонстрировали большую медиану времени до прогрессирования и общей продолжительности жизни (более 12 месяцев для всех трех препаратов в сравнении с 7–9 месяцами для доцетаксела) и были зарегистрированы FDA для лечения больных. Лучшие противоопухолевые результаты были достигнуты при значительном снижении токсичности в сравнении с доцетакселом. Эффект моноклональных антител был прямо пропорционален выраженности экспрессии PD-L1. У 25% больных НМРЛ отмечается выраженная (более 50% опухолевых клеток) экспрессия PD-L1, и именно у этих больных отмечался наибольший противоопухолевый эффект ингибиторов PD-1 или PD-L1.

По результатам исследований в 2017 году вторая линия независимо от гистологии и экспрессии PD-L1 отдается ниволумабу и пембролизумабу как более эффективным и менее токсичным методам лечения. В первой линии у больных с высокой экспрессией PD-L1 (а это 25% от всех больных с метастатическим процессом) монотерапия пембролизумабом более чем в два раза увеличила продолжительность жизни больных по сравнению с химиотерапией. Еще у 10–15% больных с активирующими му-

тациями назначение осимертиниба и алектиниба более чем в два раза увеличило медиану времени до прогрессирования по сравнению с ингибиторами тирозинкиназы 1-го поколения. Таким образом, у 40% больных с метастатическим процессом мы можем при современном лечении получить медиану продолжительности жизни не 8 месяцев, а 30 и более. Поразительный прогресс, случившийся всего за год, после стольких лет топтания на месте.

Важным достижением 2017 года стали результаты исследований 2-й и 3-й фаз, которые привели к регистрации 5 новых препаратов для терапии уротелиального рака: атезолизумаба, ниволумаба, пембролизумаба, авелумаба и дурвалумаба. Как известно, прогресса в терапии рака мочевого пузыря уже давно не было. Появление за год пяти новых опций, укладываемых сразу в две линии, – большое событие!

Также в 2017 году FDA одобрило принципиально новый метод лечения. Это CAR-T, клеточная терапия. Американское общество клинической онкологии (ASCO) в своем ежегодном отчете признало этот тип иммунотерапии прорывом года.

Клеточная терапия CAR-T – это лечение, в котором используются собственные лимфоциты пациента, генетически перепрограммированные в лаборатории для борьбы с собственным же раком. В 2017 году FDA одобрило два показания CAR-T-клеточной терапии: для лечения детей и молодых людей с острым лимфобластным лейкозом и пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Многообещающие результаты при исследовании данного метода лечения получены и при других видах опухолей, особенно у пациентов с множественной миеломой. Особенно отрадно, что исследования CAR-T-клеточной терапии активно проводятся и в России, и можно надеяться, что прорывные отечественные разработки будут доступны нашему населению в ближайшей перспективе.