

ВЕСТНИК



Московского
Онкологического
Общества

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ
СТАНОВИТСЯ ЗНАЧИМЫМ ОБОСНОВАНИЕМ
ВЫБОРА СОВРЕМЕННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ –
ХИРУРГИЧЕСКОГО, ЛЕКАРСТВЕННОГО, КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ**

Интернет: www.ronc.ru // www.oncology.ru // www.elibrary.ru // www.oncodome.narod.ru

№ 2
(595)

ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЮЛЛЕТЕНЬ МОСКОВСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА. ИЗДАЕТСЯ С 1994 г.

ОБЩЕСТВО ОСНОВАНО В 1954 г.

2013
ФЕВРАЛЬ

ЗАСЕДАНИЕ № 595

СОСТОИТСЯ В ЧЕТВЕРГ, **28** ФЕВРАЛЯ 2013 г., в 17.00

В КОНФЕРЕНЦ-ЗАЛЕ КЛИНИКИ РОССИЙСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА им. Н.Н.БЛОХИНА

ПОВЕСТКА ДНЯ:

ОСНОВЫ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ (МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ И ВЫБОР ЛЕЧЕБНОГО МЕТОДА)

Доклад:

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОНКОЛОГИИ

Мазуренко Н.Н., Цыганова И.В., Мочальникова В.В., Анурова О.С.

(лаборатория онкогеномики НИИ канцерогенеза РОНЦ им. Н.Н. Блохина)

**Доклад: ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
В ОНКОЛОГИЧЕСКУЮ КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ**

Горбунова В.А., Коломейцева А.А., Бредер В.В., Бесова Н.С., Маренич А.Ф., Реутова Е.В., Моисеев А.А., Филоненко Д.А.

(отделение химиотерапии РОНЦ им.Н.Н. Блохина)

Доклад:

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ и ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ

Демидова И.А., Баринов А.А., Гагарин И.М., Савелов Н.А., Строяковский Д.Л., Попов М.И., Махсон А.Н.

(Московская городская онкологическая больница № 62)



ОБЩЕСТВЕННЫЕ РАБОТЫ

(ОБЗОР СОБЫТИЙ в ОНКОЛОГИЧЕСКОМ ОБЩЕСТВЕ – 2012-2013 гг.)

Московское Онкологическое общество подводит промежуточные итоги работы избранного в 2012 г. состава Правления. Среди наиболее важных текущих проблем – придание Обществу нового (юридического) лица; активизация издательского процесса и включение «Вестника Общества» (ежегодного сборника протоколов заседаний) в перечень журналов, рекомендуемых ВАК для публикаций материалов диссертаций; совершенствование состава Правления, его жизнедеятельности.

Обретение Обществом статуса юридического лица подходит к практически заключительному этапу. Онкологические учреждения-учредители Общества завершают сбор регистрационных документов, ведется поиск кандидатуры бухгалтера. И кроме того, несмотря на еще не полностью сданные взносы, уже почти собраны почти сто тысяч рублей для оформления юридических процедур.

Вышел из печати и распространяется среди специалистов «Вестник»-сборник протоколов заседаний 2011-го г. («125 лет хирургии рака желудка») Издание характеризуется рекордным объемом информации – на 180 мегабайт! Сборник 2012-го г. готовится к печати. О результатах усилий по продвижению «Вестника» в перечень журналов, рекомендуемых ВАК, будет непременно сообщено дополнительно.

При обсуждении состава Правления неоднократно отмечалось, что Организационный комитет и Комитет экспертов Общества, утвержденные по итогам Отчетно-выборного собрания (2012 г.) должны быть существенно дополнены специалистами, способными активно содействовать новым успехам Общества. Как известно, в Обществе состоят порядка 1200 специалистов. Из них 370 – кандидаты, 230 – доктора наук; 115 – профессора. При этом, в Правлении насчитывается лишь менее 50 составляющих его профессионалов. Очевидно, что расширение состава Правления, прежде всего – Комитета экспертов, Организационного комитета, ротация составляющих Правление специалистов (через 2-3 срока в нем пребывания) повысит эффективность руководящей работы.

(Продолжение – см. с. 2.)

ОБЗОР СОБЫТИЙ в ОНКОЛОГИЧЕСКОМ ОБЩЕСТВЕ.

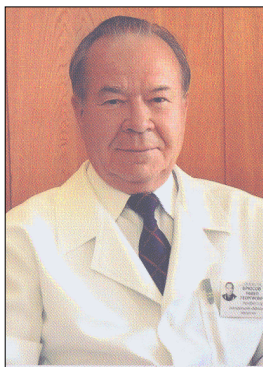
Обращает внимание еще одно обстоятельство общественной жизни. В отечественной науке и практике оставили яркий след многие выдающиеся деятели онкологии. Между тем, за все 2000-е гг. Общество чествовало только восьмерых из возможного многочисленного списка; в алфавитном порядке это: Н.Н.Блохин, Ю.Я.Грицман, В.П.Демидов, Л.А.Дурнов, В.И.Кныш, Н.А.Краевский, Б.Е.Петерсон, Н.Н.Трапезников.

Как представляется, более активное проведение торжественных заседаний к юбилейным датам выдающихся онкологов должно стать неотъемлемой частью жизнедеятельности Общества. Работа над уточнением списка предстоящих юбилейных торжеств уже начата в Комитете экспертов. Ваши дополнительные предложения будут приняты без каких-либо ограничений.

Российские медицинские сообщества. Опыт коллег:**ЗАСЕДАНИЕ МОСКОВСКОГО ОБЩЕСТВА ТОРАКАЛЬНЫХ ХИРУРГОВ в ГВКГ им. Н.Н.БУРДЕНКО:****Резюме впечатлений:**

АКТУАЛЬНОСТЬ ОБСУЖДЕННОЙ ПРОБЛЕМЫ, ЗНАЧИТЕЛЬНОСТЬ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ ДОСТИЖЕНИЙ, ДОЛЖНАЯ ТОРЖЕСТВЕННОСТЬ ОБСТАНОВКИ

Заседание Московского общества торакальных хирургов определялось как «выездное» – оно проводилось в Главном военном клиническом госпитале им. Н.Н.Бурденко (19.02.2013); накануне общенародных торжеств, посвященных дню Защитника Отечества. Повестка дня привлекала соответствующей тематикой. Обсуждалась проблема огнестрельных проникающих ранений груди. В терминологии медицинской службы запаса – их клиника, диагностика, лечение. И – профилактика; учитывая тот факт, что в одном из докладов рассматривался вопрос о том, является ли бронезилет надежной защитой от огнестрельного ранения. Как установлено (Ю.Н.Фокин с соавт.; ЦВКГ им. А.А.Вишневого) – безусловно является, спасает жизнь; хотя и не предотвращает заброневого компрессионной травмы, закрытых повреждений грудной клетки, ушиба сердца, др.



Основной доклад сделал проф. П.Г.Брюсов. В том числе и анализируя собственный опыт военно-полевой хирургии в Афганистане и в локальном конфликте на Северном Кавказе. В докладе отмечена особая тяжесть огнестрельных проникающих ранений груди (высокая летальность вследствие разрушения органов и острой массивной кровопотери), ограничение показаний к торакотомии (кардиальный характер поражения по траектории ранения, продолжение кровопотери свыше 250 мл/час, значительное повреждение грудной стенки...); применение всего современного арсенала лечебных средств, включая видео-торакоскопию, выполняемую в условиях военно-полевой хирургии.

Аплодисменты докладчику были обусловлены не только несомненными достоинствами содержания и формы его сообщения. В январе проф. П.Г.Брюсов отметил свое 75-летие. Заседание завершилось чествованием юбиляра.

Представитель онкологического сообщества – зам. председателя Московского онкологического общества проф. В.Д.Чхиквадзе подчеркнул вклад члена правления Московского онкологического общества проф. П.Г.Брюсова в развитие онкологической науки и практики. В том числе – вклад в организацию и проведение памятного заседания онкологического общества «Онкология в вооруженных силах» (заседание № 468; 11.05.2000). Учитывая большой клинический материал, накопленный военными медиками за минувшее десятилетие, в значительной мере – и в области онкологии, профессиональное онкологическое сообщество в перспективе вновь проведет заседание по вышеуказанной тематике.



На фото: Павел Георгиевич Брюсов – генерал-майор медицинской службы (в отставке), д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, лауреат Государственных премий СССР (1988), Российской Федерации (1997), Международной премии им. М.Дебейки по военно-полевой хирургии (2002).

Автор 780 научных публикаций... Награжден 3 орденами и 14 медалями.

Новая книга: Брюсов П.Г. Дневник главного хирурга. Военно-полевая хирургия в локальном военном конфликте на Северном Кавказе. – М., 2013. – 184 с.

ТРУДЫ

МОСКОВСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА



Рефераты сообщений:

**PROCEEDINGS OF THE MOSCOW CANCER SOCIETY (№ #595; February 28, 2013)
PERSONALIZED MEDICINE FOR CANCER PATIENTS
(THE IMPORTANCE OF MOLECULAR-GENETIC RESEARCH
FOR DIAGNOSTICS, PROGNOSIS AND TARGETED THERAPY IN ONCOLOGY)**

Report-1 MOLECULAR-GENETIC RESEARCH IN ONCOLOGY. By Prof. N.Mazurenko, Dr. I.Tsyganova, Dr. V. Mochalnikova et al. (The N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center' Institute of Carcinogenesis).

Report-2 CURRENT USE OF MOLECULAR-GENETIC RESEARCH' RESULTS IN CLINICAL PRACTICE OF TARGETED THERAPY. By Prof. V.Gorbunova, Dr. A.Kolomietseva, Dr. V.Breder, et al. (The N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center' Dept of Chemotherapy).

Report-3 MOLECULAR-GENETIC MARKERS FOR PERSONALIZED CANCER TREATMENT. By Prof. I.Demidova, Dr. A.Barinov, Dr. I.Gagarin, Dr. N.Savelov et al. (Moscow City Cancer Hospital N#62)

Доклад:**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОНКОЛОГИИ**

Мазуренко Н.Н., Цыганова И.В., Мочальникова В.В., Анурова О.С.

(лаборатория онкогеномики НИИ канцерогенеза РОНЦ им. Н.Н. Блохина)

В XXI веке молекулярно-генетические методы все больше используются для диагностики, прогноза и выбора оптимальной фармакотерапии онкологических больных. Опухоли характеризуются спектром генетических нарушений, из которых наиболее значимы и удобны для диагностики соматические мутации и транслокации, приводящие к активации клеточных протоонкогенов. Мутации генов рассматриваются как генетические маркеры заболевания, а белковые продукты – как мишени молекулярно-нацеленной (таргетной) терапии. Лечение таргетными препаратами предусматривает ингибирование путей передачи сигналов в опухолевой клетке. Мишенями являются рецепторы факторов роста (HER-2, EGFR, KIT, PDGFR, VEGFR), факторы роста (VEGF), белки сигнальных каскадов (KRAS, BRAF, MAPK, mTOR) и др. Наиболее распространены противоопухолевые таргетные препараты на основе антител и ингибиторов киназ. Препараты таргетной терапии применяют для лечения больных немелкоклеточным раком легкого, раком молочной железы, толстой и прямой кишки, почки, гастроинтестинальными стромальными опухолями, меланомой, опухолями головы и шеи и др. Использование таргетной терапии, основанной на знании молекулярных механизмов канцерогенеза и функциональном структурном анализе белковых продуктов онкогенов, невозможно без учета молекулярно-генетических особенностей пациента.

В лаборатории онкогеномики РОНЦ с 2005 г. проводится изучение частоты и спектра мутаций генов *EGFR*, *KIT*, *PDGFR*, *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *GNAQ* в солидных опухолях различной локализации. Мутации определяли методом полугнездовой полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим секвенированием в препаратах ДНК, полученных из парафиновых срезов опухолей, гистологически верифицированных в отделении патологической анатомии РОНЦ.

При гастроинтестинальных стромальных опухолях (ГИСО; *GIST*) впервые были отработаны принципы и методы таргетной терапии ингибиторами киназ. Впервые новая нозология была выделена на основании молекулярно-генетических данных: мутации в генах *KIT* и *PDGFRA* отличают ГИСО от других мезенхимальных опухолей желудочно-кишечного тракта. Мутации генов *KIT* и *PDGFRA* имеют диагностическое, прогностическое значение и определяют чувствительность к различным ингибиторам тирозинкиназ: иматинибу /гливек®/, сунитинибу /сутент®/, нилотинибу /тасигна®/ и др. Изучение мутантного статуса генов *KIT* (экзоны 9; 11; 13; 17) и *PDGFRA* (экзоны 18; 12; 14) проведено для 372 больных. Анализ мутаций позволил подтвердить диагноз ГИСО в трудных случаях и показал, что мутационный статус генов *KIT* и *PDGFRA* коррелирует с локализацией, морфологическими особенностями, клиническим течением и злокачественным потенциалом ГИСО. Результаты молекулярно-генетического анализа необходимы для назначения таргетных препаратов. Вариант мутации позволяет предсказать прогноз заболевания и важен при решении вопроса об адъювантной терапии. В ряде случаев выявлены мутации *KIT*, определяющие устойчивость к препарату первой линии таргетной терапии.

При метастатическом колоректальном раке (КРР) проведено изучение мутаций гена *KRAS* для назначения терапии моноклональными антителами цетуксимаб /эрбитукс®/ и панитумумаб /вектибикс®/, инактивирующими *EGFR*. Эти таргетные препараты достоверно повышают эффективность химиотерапии больных КРР. Необходимым условием их применения является отсутствие мутаций *KRAS*, которые вызывают активацию сигнальных каскадов и пролиферацию опухоли, несмотря на ингибирование *EGFR*.

Мутации во 2-м экзоне *KRAS* исследованы методом полугнездовой ПЦР с обогащением по мутантному аллелю с последующим секвенированием. Мутации выявлены у 40,4% больных (244/604) КРР, достоверно чаще у женщин ($p=0,015$). Выявлено 8 типов мутаций в кодонах 12 и 13. По-видимому, тип мутации *KRAS* влияет на эффект химио- и таргетной терапии.

При немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) показано особое значение морфологических и молекулярно-генетических исследований для персонализации лечения, где в сочетании с химиотерапией применяются таргетные препараты против *EGFR*: gefitinib /иресса®/, erlotinib /тарцева®/, cetuximab /эрбитукс®/. Установлено, что к тирозинкиназным ингибиторам gefitinib и erlotinib чувствительны только опухоли с мутацией *EGFR* (аденокарциномы, бронхоальвеолярный рак). При этом частота мутаций *EGFR* зависит от пола, статуса курения и расовой принадлежности пациентов. Всего мутации *EGFR* имеют 10-30% пациентов НМРЛ, причем частота мутации *EGFR* в аденокарциномах достигает 30% в западных странах и 70% в Юго-Восточной Азии.

Проведен анализ мутаций в 18-21-м экзонах гена *EGFR* и 2-м экзоне *KRAS* у 269 пациентов НМРЛ. В первой группе из 62 пациентов НМРЛ, выбранных рандомизированно, частота мутаций *EGFR* составила 15%. Во второй группе из 207 пациентов НМРЛ (88% аденокарцином), отобранных для терапии ингибиторами тирозинкиназы, частота мутации *EGFR* составила 26%, частота мутации *KRAS* – 11%. Мутации *EGFR* обнаружены только у больных аденокарциномой (29%) и бронхоальвеолярным раком (44%), 94% из них – некурящие. Мутации *EGFR* чаще встречались у женщин ($p=0,0005$), однако различие в частоте мутаций в группах некурящих женщин (41%) и мужчин (25%) статистически не достоверно ($p=0,053$). Таким образом, мутации *EGFR* характерны для аденокарциномы некурящих.

Развитие молекулярной онкологии и таргетной терапии способствовало пониманию того, что практически каждая опухолевая нозология представляет группу заболеваний с различными клинико-морфологическими и молекулярными характеристиками. При назначении лечения онкологическим больным должен быть применен индивидуальный подход, учитывающий особенности биологии опухоли и генотип пациента.

Доклад:

ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОНКОЛОГИЧЕСКУЮ КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ

Горбунова В.А., Коломейцева А.А., Бредер В.В., Бесова Н.С., Маренич А.Ф., Реутова Е.В., Моисеев А.А., Филоненко Д.А.
(отделение химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина)

Успехи лекарственного лечения больных злокачественными новообразованиями связаны с развитием молекулярной медицины, определением молекулярно-биологических характеристик опухоли, что дает возможность прогноза эффективности лекарственной терапии. Внедрение достижений молекулярной онкологии в практическое здравоохранение привело к созданию новых – таргетных – препаратов, воздействующих на внутриклеточные молекулярные мишени, имеющие ключевое значение для жизнедеятельности опухолевой клетки. Наиболее демонстративны успехи таргетной терапии при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ), колоректальном раке (КРР), гастроинтестинальных стромальных опухолях, ряде других локализаций злокачественных новообразований.

Основной мишенью таргетной терапии НМРЛ является рецептор эпидермального фактора роста (*EGFR*), который участвует в регуляции клеточного роста и дифференцировке клеток. Активация *EGFR* происходит вследствие различных типов мутаций. Открытие соматических мутаций гена *EGFR* явилось ключевым моментом в разработке новой стратегии лечения НМРЛ. Одним из классов таргетных препаратов, подавляющих активность активированного рецептора и, соответственно, повышающих эффективность лечения, являются низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназ – gefitinib /иресса®/ и erlotinib /тарцева®/, одобренные для лечения диссеминированного НМРЛ.

Лечение ингибиторами тирозинкиназ проведено 86 больным; gefitinib /иресса®/ получили 55, erlotinib /тарцева®/ – 31 пациент. Таргетная терапия назначалась после прогрессирования, развившегося при лекарственном лечении по стандартным схемам. Объективный эффект таргетной терапии в группе из 86 больных составил 18,8%, стабилизация болезни отмечена в 41,2%, прогрессирование – в 40% случаев.

В лаборатории онкогеномики НИИ канцерогенеза РОНЦ изучена молекулярно-генетическая характеристика образцов биопсийного материала анализированных больных, определена частота мутаций генов *EGFR* и *KRAS* (материалы проф. Н.Н.Мазуренко с соавт.).

Наши последующие клинические исследования подтвердили взаимосвязь мутаций генов *EGFR* и *KRAS* с эффективностью лечения ингибиторами тирозинкиназ. Назначение этих таргетных препаратов при наличии мутаций *EGFR* повышало частоту объективных эффектов с 7,7 до 41,6%, показатель «контроль роста опухоли» (частота полных и частичных регрессий + частота стабилизации процесса) возрос с 31 до 75%; медиана времени до прогрессирования – с 2,7 до 13,8 мес; общая выживаемость – с 6,8 до 21,3 мес. Появление характерной кожной сыпи (акнеформного дерматита) значимо коррелировало с частотой достижения объективного эффекта. При раннем появлении сыпи эффект достигался в 4 раза чаще чем в случаях ее отсутствия либо отсроченного появления (6 и 26%).

Повышение эффективности лечения больных метастатическим КРР достигнуто благодаря применению препаратов, блокирующих *EGFR*. Это моноклональные антитела cetuximab /эрбитукс®/ и panitumumab /вектибикс®/. Оба препарата достоверно увеличивают непосредственную эффективность терапии и продолжительность жизни больных.

В отделении химиотерапии РОНЦ проведен ретроспективный анализ лечения 37 больных метастатическим химиорезистентным КРР без мутации гена *KRAS* («дикий» тип). Назначался panitumumab /вектибикс®/. Непосредственная эффективность лечения составила 24,3%, стабилизация процесса отмечена в 51,4%, прогрессирование – в 24,3% случаев. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 4,7 мес. Медиана общей выживаемости – 11,5 мес.

В работе выявлена значимая зависимость общей выживаемости от эффективности лечения ($p=0,007$), продолжительность срока до развития химиорезистентности ($p=0,025$), объективного статуса больного ($p=0,0001$), а также от кожной токсичности. Для пациентов без выраженной кожной токсичности (≤ 1 степени) медиана выживаемости составила 9,5 мес ($p=0,005$), в группе больных клинически значимой кожной токсичностью (≥ 2 степени) – 13,5 мес.

Продолжение молекулярно-генетических исследований определяет новые мишени целенаправленной таргетной терапии. Представляет значительный интерес транслокация слитного гена *EML4-ALK*, что наблюдается в 3-7% случаев НМРЛ и, как правило, исключает мутации *KRAS* и *EGFR*. Новый препарат кризотиниб – ALK-киназный ингибитор, блокирует активацию тирозинкиназы ALK. Это вызывает клинический объективный эффект у 50-60% больных с транслокацией ALK.

Другим значимым результатом стало применение препарата афатиниб в качестве первой линии лекарственной терапии у больных аденокарциномой легкого с мутацией *EGFR* Del 19/L858R. По данным исследования LUX-Lung3 – лечение афатинибом привело к значительному улучшению результатов, сравнительно с результатами химиотерапии (пеметрексед + цисплатин); в том числе повышению частоты объективных эффектов (с 23 до 56%; $p<0,0001$), увеличению выживаемости без прогрессирования (с 6,9 до 11,1 мес; $p=0,0004$).

Таким образом, современную таргетную терапию больных НМРЛ целесообразно дифференцировать в зависимости от характера мутаций. При мутациях *EGFR* эффективны гефитиниб или эрлотиниб, при мутации *EGFR* Del 19/L858R – афатиниб; при транслокации *EML-ALK* – кризотиниб.

Лечение КРР более обосновано в следующих вариантах: основная схема химиотерапии с иринотеканом или оксалиплатином при «диком» типе *KRAS* может быть дополнена назначением таргетного препарата цетуксимаб /эрбитукс®/ либо панитумумаб /вектибикс®/; при мутированном *KRAS* – назначением бевацизумаба /авастин®/.

Доклад:

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ И ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ *)

Демидова И.А., Баринов А.А., Гагарин И.М., Савелов Н.А.,
Строяковский Д.Л., Попов М.И., Махсон А.Н.
(Московская городская онкологическая больница № 62)

Персонализированная терапия онкологических заболеваний может быть определена как лечебная тактика, включающая в себя разноплановые лечебные воздействия, учитывающие биологические характеристики опухоли и индивидуальные особенности пациента, позволяющая предсказывать течение болезни и проводить лечение, привязанное к динамическим изменениям заболевания у данного больного. В основе современного подхода к персонализации лечения лежат генетические исследования, призванные наиболее точно охарактеризовать опухолевый процесс и определить возможность таргетного лекарственного воздействия на ключевые события онкогенеза. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является одной из наиболее изучаемых нозологий, что обусловлено высокой частотой встречаемости заболевания и недостаточной эффективностью стандартного подхода к терапии. Современные методы исследований позволили коренным образом изменить представления об особенностях онкогенеза этого заболевания, о тактике его лечения и прогнозирования течения.

С точки зрения генетической структуры опухоли, НМРЛ может быть разделен на две группы, обусловленные различными этиологическими факторами и типом онкогенеза. К первой группе относятся «невинные» раки, двигателями онкогенеза которых является ограниченное количество генетических нарушений, являющихся целью для таргетной терапии. Типичным примером таких опухолей являются аденокарциномы некурящих, ассоциированные с аномалиями генов *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *RET*.

В лаборатории молекулярной диагностики МГОБ с 2009 года исследовано 1013 образцов биопсийного материала больных НМРЛ с целью выявления мутаций тирозинкиназного домена гена *EGFR*. 302 из них исследованы с целью обнаружения перестроек гена *ALK*, мутаций генов *KRAS* и *BRAF*, 126 – дополнительно, с целью выявления перестроек генов *ROS1* и *RET*. В качестве методов исследования применялись различные модификации ПЦР, иммуногистохимические исследования и FISH. Обнаружено, что указанные генетические нарушения выявляются в 61% случаев аденокарциномы некурящих.

Вторая группа НМРЛ относится к опухолям, ассоциированным с курением, онкогенез которых не зависит от одного основного генетического нарушения, а связан с множественными сложными абберациями. Такая генетическая структура отражает состояние хромосомной нестабильности, вызванной токсинами табачного дыма.

Исследования, проведенные в лаборатории МГОБ 62, показали, что менее чем у 15% таких пациентов обнаруживаются генетические нарушения, чувствительные к известным ингибиторам тирозинкиназ. Подбор таргетной терапии в этом случае существенно затруднен. Наиболее перспективным методом поиска потенциальных целей для таргетных препаратов в этом случае является секвенирование следующего поколения, позволяющее одновременное исследование практически любого количества генов. В лаборатории МГОБ 62 начата работа по исследованию аномалий 96 генов, наиболее часто мутирующих при ряде онкологических заболеваний, в том числе при НМРЛ.

*) Текст публикуется в авторской редакции.



ПРОВОЗВЕСТНИК – 2013

ЗАСЕДАНИЕ № 596 (28 МАРТА 2013) АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОНКОЛОГИИ

Тема заседания еще не определена окончательно.
См. сведения о предстоящих заседаниях на онкологических сайтах,
а также в дополнительных материалах раздела «Провозвестник».

АНОНСЫ СОБЫТИЙ:

14 МАРТА 2013 Г. СТОЛЕТИЕ ХИРУРГИИ РАКА ПИЩЕВОДА.

«The first [esophagectomy](#) was performed by [Dr. Franz Torek](#) on March 14, 1913; at the Lenox Hill Hospital in New York. The patient survived for more than 13 years after the operation» – [Internet](#).

Torek F. The first successful case of resection of the thoracic portion of the oesophagus for carcinoma. – Surg Gynecol Obstet, 1913. – 16: 614-17.

ABSTRACT

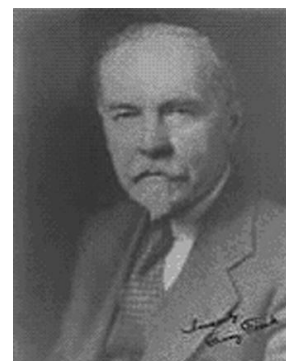
Torek's successful transthoracic esophagectomy was performed on a 67-year-old woman who presented with progressive dysphagia and weight loss. Before proceeding with the esophagectomy, Torek performed a preliminary gastrostomy for feeding purposes. The lesion was exposed through an incision along the entire length across the seventh intercostal space on the left side, and the proximal ends of fourth, fifth, sixth, and seventh ribs were transected near their tubercles. After the intrapleural adhesions were divided, the tumor was found fixed under the aortic arch. The adhesions, possibly caused by previous tuberculosis, likely allowed adequate spontaneous ventilation while the chest was open...

During the dissection, the thoracic branches between the aorta and esophagus were ligated and divided. The left main bronchus was inadvertently incised and was repaired with silk sutures. After transection of the esophagus proximally, the proximal stump of the esophagus was brought out at the anterior border of the left sternocleidal mastoid muscle. The lower esophageal stump was invaginated with 2 purse-string sutures after it had been crushed with a Payr duodenal clamp. After the intrathoracic esophagus was removed, the thorax was closed with silk and chromicized catgut sutures. No drainage was used.

At the end of thoracic procedure the proximal esophagus was tunneled subcutaneously and brought out through a separate incision to the anterior chest wall. At the end of the operation, a hot coffee enema with whiskey and strychnine was applied. The entire operation lasted for 2 hours and 43 minutes. Histology confirmed squamous cell carcinoma of the esophagus. The gastrostomy tube was introduced into the esophagus whenever the patient desired to swallow.

«Золотой стандарт» современной хирургии рака грудного отдела пищевода предусматривает выполнение субтотальной резекции пищевода с одномоментной эзофагопластикой желудком (толстой кишкой), с D2 забрюшинной и билатеральной медиастинальной лимфодиссекцией комбинированным доступом (верхняя срединная лапаротомия; торакотомия справа). Совершенствование «золотого стандарта» продолжается в современных онкологических исследованиях.

Проблемы пищеводной хирургии будут обсуждаться (14.03.13) на заседании Московского хирургического общества в институте Хирургии им. А.В.Вишневского



Torek F.J.A. (1861-1938)
...Torek was soft-spoken, well dressed, and an excellent musician who played the violin and piano...

«Информирую, следовательно существую!» (лат.)


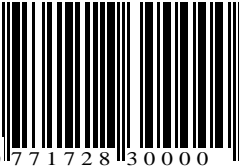
УДК 616-006. ВЕСТНИК (ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЮЛЛЕТЕНЬ) МОСКОВСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА

Распространяется в ведущих онкологических и медицинских учреждениях Москвы, рассылается в районные онкологические диспансеры Москвы и Московского региона; в Российские республиканские, краевые, областные и городские онкодиспансеры; в онкологические центры государств Содружества.

Выслагается также всем действительным членам Общества в Российской Федерации и за ее пределами.

Зарегистрирован (№ ПИ 77-14041 от 29.11.2002) в Министерстве РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций.

Ежемесячный научный журнал. Учредитель -- РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

 ISSN 1728-3000  9 771728 30000	Почетный Председатель Московского Онкологического общества	проф. Александр Ильич ПАЧЕС. Москва, 115478, Каширское шоссе 24 т. (+7) 499-324-1970
	Председатель Московского Онкологического общества	академик РАН, проф. Михаил Романович ЛИЧНИЦЕР Москва, 115478, Каширское шоссе 24 т. (+7) 499-324-1890
	Главный редактор	Сергей Михайлович ВОЛКОВ т. (+7) 495 741-9265 (моб.) E-mail: volkov_sm@mail.ru
	Заместители главного редактора	Илья Николаевич ПУСТЫНСКИЙ т. /499/324-1754 Ирина Анатольевна ГЛАДИЛИНА т. /499/ 324-9714 Давид Романович НАСХЛЕТАШВИЛИ т. /499/324-9464
	Секретарь	Ираида Ивановна БЕЛОУСОВА т. /499/324-11-15
НАПЕЧАТАНО В ОТДЕЛЕ МНОЖИТЕЛЬНОЙ ТЕХНИКИ РОНЦ им. Н.Н.БЛОХИНА Февраль 2013; Тираж 1000 экземпляров. Подписано в печать 26.02.2013; Заказ 666		