



ВЕСТНИК

Московского
Онкологического
Общества

*В ЛИТЕРАТУРЕ о НМРЛ (2013) ПОДЧЕРКИВАЮТСЯ
ЭФФЕКТЫ ХИМИОТЕРАПИИ «ДУПЛЕТОВ» ПЛАТИНЫ,
УСПЕХИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ АДЕНОКАРЦИНОМЫ; А ТАКЖЕ
ЗНАЧИМОСТЬ КОНСУЛЬТАЦИОННЫХ С ТОРАКАЛЬНЫМИ ХИРУРГАМИ
(...WHO HAS DEDICATED MOST OF HIS/HER PRACTICE TO LUNG CANCER)*

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

№ 11
(602)

ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЮЛЛЕТЕНЬ МОСКОВСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА. ИЗДАЕТСЯ С 1994 г.
ОБЩЕСТВО ОСНОВАНО В 1954 г.

2013
НОЯБРЬ

ЗАСЕДАНИЕ № 602

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

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

НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО. НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Доклад:

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ НМРЛ
(ПО МАТЕРИАЛАМ ASCO-2013; ESMO-2013; 15th WORLD CONFERENCE on NSCLC -2013)
Строяковский Д.Л. (Московская онкологическая больница № 62)

Доклад:

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ НМРЛ
Имянитов Е.Н.
(НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова. /Санкт-Петербург/;
Государственный педиатрический медицинский университет /Санкт-Петербург/;
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова /Санкт-Петербург/)

Доклад:

СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ НМРЛ
Лактионов К.К., Бредер В.В. (отделение клинических биотехнологий РОНЦ им. Н.Н. Блохина)



ЭМБЛЕМА АССОЦИАЦИИ
ОНКОЛОГОВ РОССИИ

МОСКОВСКОЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО В СОСТАВЕ АССОЦИАЦИИ ОНКОЛОГОВ РОССИИ

Московское Онкологическое общество оформляет свое вхождение в состав Ассоциации онкологов России (преемника Всероссийского онкологического общества). Новые решения организационных вопросов общественной жизни принимались на VII Съезде Онкологов России в Санкт-Петербурге (когда руководителем Ассоциации стал директор РОНЦ им. Н.Н.Блохина, академик РАН и РАМН, М.И.Давыдов), а также на XVII Российском Онкологическом конгрессе в Москве (где состоялось выдвижение кандидатур Главных онкологов федеральных округов. На должность Гл. онколога центрального федерального округа рекомендован проф. А.В.Бутенко. /Гл. онкологом Москвы является проф. А.Н.Махсон/).

Возрастающее значение общественных организаций объясняется положениями, изложенными в ряде Федеральных законов, в том числе в законе № 82 «Об общественных объединениях» (от 19.05.1995) и № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (от 21.11. 2011). Согласно этим положениям именно общественным организациям (как, например, Ассоциации онкологов России) передаются такие полномочия как разработка клинических рекомендаций по онкологии, проведение аттестации специалистов и другие.

В качестве первоочередных задач, решение которых ожидается в 2013 г. предусматривается принятие клинических рекомендаций по диагностике и лечению злокачественных новообразований ряда локализаций (рака легкого, желудка, почки, предстательной железы, эндометрия, кожи, др.) с последующим расширением этого перечня.

Кроме того, одним из важнейших направлений деятельности является составление списков физических лиц, состоящих в общественных организациях. В этой связи следует отметить, что уже стартовавшая кампания сбора членских взносов в Московском Онкологическом обществе на 2013/2014 гг. как нельзя лучше соответствует задачам оптимизации и уточнения требуемых учетных сведений.

*Исполнительный директор Ассоциации онкологов России,
к.м.н. А.В.Петровский (РОНЦ им. Н.Н.Блохина)*

ТРУДЫ

МОСКОВСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА



Рефераты сообщений:

PROCEEDINGS OF THE MOSCOW CANCER SOCIETY

(№ #602; November 28, 2013)

NON SMALL-CELL LUNG CANCER –**THE-STATE-OF-THE-ART IN DIAGNOSTICS AND MANAGEMENT**

Report-1: CURRENT CLINICAL CHALLENGES IN CHEMOTHERAPY OF NSCLC (A REVIEW OF MATERIALS FROM ASCO-2013; ESMO-2013; 15th WORLD CONFERENCE on NSCLC. By Prof. D.Strojakovsky (Moscow City Cancer Hospital #62/)

Report-2: CURRENT CLINICAL CHALLENGES IN TARGETED THERAPY OF NSCLC. By Prof. E.Imyanitov (The N.N.Petrov Research Institute of Oncology; Saint-Petersbourg).

Report-3 THE USE OF MOLECULAR-GENETIC RESEARCH' RESULTS FOR PERSONALIZED CANCER TREATMENT. By Prof. K.K..Laktionov, Dr. V.Breder. (The N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center).

Доклад:

**СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ НМРЛ
(ПО МАТЕРИАЛАМ ASCO-2013; ESMO-2013; 15th WORLD CONFERENCE on NSCLC -2013)**

Строяковский Д.Л. (Московская онкологическая больница № 62)

Изложение современных проблем рака легкого (НМРЛ) в материалах научных форумов – ASCO-2013, ESMO-2013; 15th WORLD CONFERENCE on NSCLC -2013 – касается неизменно актуальных в 1990–2000-х гг. материалов: комбинированное лечение больных IIIA (N2) стадией, в том числе назначение химиолучевого лечения, проведение иммунотерапии, молекулярно-генетических исследований; оценки возможностей лечения при метастатических поражениях. Исследования в области таргетной терапии рассматривали вопросы развития лекарственной резистентности, лекарственного лечения больных аденокарциномой, при мутации гена *EGFR* (*Epithelial Growth Factor Receptor*; рецептор эпителиального фактора роста), транслокации гена *ALK* (*Anaplastic Lymphoma Kinase*; киназа анапластической лимфомы), попыток применения таргетных препаратов у больных плоскоклеточным раком (SCC; SQCC). Не все заявленные материалы, однако, оказались доступными. Из доступного обращают внимание следующие положения:

Выбор комбинированного лечения при местнораспространенном НМРЛ

Больные IIIA (N2) стадией НМРЛ представляют очень гетерогенную группу, в которой поражение лимфоузлов средостения (формально равнозначное) проявляется как множественными метастазами, расширяющими тень средостения, с очевидным установлением диагноза при выборе метода лечения, так и солитарным метастазом, выявленным лишь при гистологическом исследовании удаленного препарата. Различия в распространенности процесса обуславливают сложность сравнения результатов лечения. Адекватная оценка состояния средостения предусматривает выполнение пункционных биопсий, медиастиноскопии. При «клинически очевидном» N2 поражении должна назначаться химио(лучевая)терапия с последующим уточнением лечения консилиумом специалистов с участием (опытного) торакального хирурга в плане возможной операции или продолжения химио(лучевого) лечения «по полной программе». В случаях выявления предоперационно «не предполагавшегося» N2 поражения показана адьювантная химиотерапия, которая, при условии переносимости, должна включать платино-содержащие препараты (*Baik C.S. et al.*).

В эру персонализированной медицины методы молекулярно-генетической диагностики являются неотъемлемой частью ежедневной клинической практики. Молекулярно-генетические методы изменили парадигму (систему принятия решений) выбора метода лечения. У больных НМРЛ, кроме морфологического подтверждения диагноза (по статистике у 40% больных устанавливается диагноз аденокарциномы, у 20-30% – плоскоклеточный рак), обязательно определение мутации *EGFR* и транслокации *ALK*.

Выбор лекарственного лечения при местнораспространенном (метастатическом) НМРЛ

При аденокарциноме и отсутствии «драйверских» генетических нарушений (мутаций *EGFR*, транслокаций *ALK*) назначается современный стандарт химиотерапии – двухкомпонентная схема («дублет»), 4-6 курсов, с препаратом платины (цисплатин, а при выявлении противопоказаний – карбоплатин). В качестве второго препарата платино-содержащего режима применяется гемцитабин, доцетаксел, паклитаксел, винорельбин, пеметрексед. Лечение может быть дополнено назначением бевацизумаба (7,5 мг/кг). У пациентов аденокарциномой легкого комбинация пеметрексед/цисплатин в качестве I линии терапии показала статистически значимое увеличение медианы общей выживаемости по сравнению с комбинацией гемцитабин/цисплатин (с 10,9 до 12,6 мес; $p=0,03$; *Scagliotti G. et al. 2008*).

При аденокарциноме и наличии мутаций *EGFR*, транслокации *ALK* также назначается современный стандарт химиотерапии в качестве первой линии (см. выше). Однако, лечение пациентов данной группы может **не менее эффективно** проводиться (до проявлений прогрессирования процесса) только таргетными препаратами. При выявлении мутации *EGFR* – ингибиторами тирозинкиназы (гефитиниб /иресса/; эрлотиниб /тарцева/). При выявлении хромосомных нарушений в виде транслокации *ALK* – препаратом выбора становится кризотиниб /ксалкори/ – ингибитор киназы анапластической лимфомы (*ALK*), Однако следует отметить, что частота больных НМРЛ, у которых обнаруживается данный тип хромосомных нарушений не превышает 3-5%.

Несомненно, наличие мутаций *EGFR* определяет пациентов с наибольшей вероятностью эффекта терапии ингибиторами тирозинкиназы. Сравнение результатов двухкомпонентной химиотерапии с препаратами платины и таргетной терапии показало большую частоту опухолевых регрессий и увеличение продолжительности жизни без проявлений прогрессирования при целенаправленном воздействии тирозинкиназных ингибиторов и подавлении рецепторов эпидермального фактора роста (*Han JY et al., 2012; Mok T.S. et al., 2009; Mitsudomi T. et al., 2010; Inoue A. et al., 2013; Zhou C et al, 2011; Rosell R. et al., 2012*).

Сравнение эффективности эрлотиниба /тарцева/ с эффективностью «лучшей поддерживающей/симптоматической терапии» (*the best supportive care*) показало, что увеличение продолжительности жизни наблюдалось лишь в группе больных, у которых была отмечена кожная сыпь (как проявление результативности таргетной терапии). Дополнение химиотерапевтического лечения таргетными препаратами не выявило достоверного повышения частоты регрессий и показателей выживаемости.

При плоскоклеточном раке (ПКР) краеугольным камнем первой линии системной лекарственной терапии остается современный стандарт – двухкомпонентный режим платино-содержащей химиотерапии (цисплатин, карбоплатин) с препаратом из разработок III поколения (гемцитабин, винорельбин, таксаны). Для второй линии химиотерапии рекомендуется предпочтительно доцетаксел. Применение традиционных таргетных препаратов, в сочетании с цитотоксической химиотерапией, интенсивно изучается, но с «разочаровывающими» результатами, ввиду отсутствия улучшения эффективности и нарастания токсичности. Характеристики генных/геномных нарушений ПКР неясны для клинического использования, однако некоторые из них идентифицированы как потенциально «таргетные» для интенсивно ведущихся разработок соответственно выявленным мишеням (*Morgensztern D. et al.*).

Поддерживающая терапия после лекарственного лечения НМРЛ

Как отмечено выше, современный стандарт первой линии лечения предусматривает проведение 4-6 курсов двухкомпонентной платино-содержащей индукционной химиотерапии. Продолжение такого лечения связано с усилением токсичности; оно пролонгирует выживаемость без прогрессирования, однако не влияет на общую продолжительность жизни. После завершения индукционной химиотерапии показано наблюдение, проведение второй линии лекарственного лечения в случае прогрессирования... Вместо наблюдения может проводиться продленная-поддерживающая («*continuation – maintenance*») терапия. Она заключается в назначении препарата не содержащего платину, примененного при проведении индукционной химиотерапии. Лечение проводится до выявления прогрессирования или выраженных проявлений токсичности. Данная лечебная тактика показала эффективность, что подтверждалось продлением безрецидивной и общей выживаемости сравнительно с поддерживающей-симптоматической терапией.

Так, исследование III фазы *PARAMOUNT* по изучению пеметрекседа в качестве поддерживающей терапии после 4 циклов химиотерапии I линии пеметрекседом в комбинации с цисплатином при неплоскоклеточном НМРЛ показало достоверное увеличение выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости (рассчитанной как от момента рандомизации, так и от начала химиотерапии I линии) в группе поддерживающей терапии пеметрекседом по сравнению с группой симптоматической терапии: пеметрексед 16,9 мес, плацебо 14 мес; ОР=0,78; 95% ДИ: 0,64-0,96; $p=0,019$ (*Paz-Ares L. et al., 2012*). В настоящее время пеметрексед и эрлотиниб зарегистрированы в качестве поддерживающей терапии в режиме «переключения» («*switch – maintenance*») и пеметрексед в качестве поддерживающей терапии в режиме «продолжения» («*continuation – maintenance*»).

Доклад:

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ НМРЛ

Имянитов Е.Н.

(НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова. /Санкт-Петербург/;

Государственный педиатрический медицинский университет /Санкт-Петербург/;

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова /Санкт-Петербург/)

Обнаружение мутаций, ассоциированных с беспрецедентной чувствительностью карцином лёгкого к ингибиторам тирозинкиназ, представляется наиболее важным событием клинической онкологии 2000-х гг. Активирующие повреждения в гене *EGFR*, кодирующем рецептор эпидермального фактора роста, практически гарантируют ответ на лечение гефитинибом, эрлотинибом или афатинибом. Перестройки гена *ALK* ассоциированы с выраженным эффектом на терапию кризотинибом или другими *ALK*-ингибиторами. Результативность таргетной терапии подтверждена при опухолях, содержащих мутации в генах *ROS1*, *RET*, *HER2*, *BRAF* и *KRAS*. Изучение карцином лёгкого посредством полногеномного секвенирования позволило выявить новые перспективные мишени для лечебных воздействий. Тенденции накопления сведений о молекулярном патогенезе НМРЛ дают основания полагать, что спектр потенциально эффективных таргетных препаратов для лечения больных НМРЛ в перспективе многократно расширится. Существенно, что этот прорыв связан исключительно с успехами молекулярной онкологии.

«Универсальная мишень» онкоген *EGFR*, кодирующий рецептор эпидермального фактора роста (*Epidermal Growth Factor Receptor*), экспрессируется в избыточных количествах практически по всех злокачественных опухолях эпителиального происхождения. Первым препаратом, допущенным в клиническую практику, стал гефитиниб (иресса) – одним из оснований для такого решения послужила значительная (80-85%) частота гиперэкспрессии *EGFR* при НМРЛ. В последующем было показано, что эффективность таргетной терапии в отношении рецептора эпидермального фактора роста связана с наличием мутации гена *EGFR*.

К счастью, мутации *EGFR* относительно легко детектировать. Подавляющее большинство из них представлено либо делециями 15 пар оснований в экзоне 19, либо нуклеотидной заменой в кодоне 858. Тест на мутации *EGFR* обладает непривычным для клинической онкологии уровнем предиктивной значимости: присутствие данного события практически гарантирует ответ на лечение, в то время как в случаях с нормальной последовательностью *EGFR* регрессы новообразований отмечаются крайне редко (*Lynch et al., 2004; Paez et al., 2004; Pao et al., 2004*). Мутации *EGFR* наблюдаются преимущественно в аденокарциномах, причём чаще у некурящих больных и представителей азиатской расы (*Shigematsu et al., 2005*). Принято подчёркивать, что данные события преобладают у больных женского пола; однако, это положение представляется верным лишь с формальной точки зрения (и объясняется исключительно разницей в соотношении курильщиков и некурящих). Частота повреждений *EGFR* у российских пациентов с аденокарциномой лёгкого составляет примерно 20%; каждый третий некурящий больной с железистым типом НМРЛ характеризуется активацией *EGFR*, и, следовательно, является кандидатом на лечение ингибиторами данного рецептора (*Moiseyenko et al., 2010*).

Многочисленные клинические испытания убедительно показали эффективность ингибиторов *EGFR* по сравнению со стандартной химиотерапией. Эти наблюдения справедливы для gefитиниба (ирессы), а также для аналогичного препарата – эрлотиниба (тарцевы). Применение ирессы и тарцевы позволило увеличить общую продолжительность жизни пациентов с метастатическим НМРЛ более чем вдвое – в большинстве исследований медиана этого показателя приближается к 2,5 годам. Примечательно, что исключительно выраженный эффект наблюдается вне зависимости от линии терапии – хорошие результаты получены как у нелеченных, так и у принимавших ингибиторы *EGFR* после приобретения опухолью резистентности к цитостатическим препаратам.

Интересно, что сама по себе последовательность применения ирессы или тарцевы и химиотерапии не влияет на общую продолжительность жизни при диссеминированном НМРЛ. Это связано с тем, что антагонисты *EGFR* и цитостатические препараты обладают разным механизмом действия (*Mok et al., 2009; Rosell et al., 2009; Maemondo et al., 2010; Mitsudomi et al., 2010; Fukuoka et al., 2011; Ku et al., 2011; Rosell et al., 2012; Inoue et al., 2013*). Исключительно высокая вероятность ответа на gefитиниб или эрлотиниб для больных с мутацией позволяет уверенно использовать эти препараты для предоперационной терапии (*Levchenko et al., 2009*). Особенностью эффекта ирессы и тарцевы является быстрое устранение проявлений заболевания (молниеносный симптоматический эффект). Как и следовало ожидать, адьювантное применение gefитиниба и эрлотиниба у оперированных больных с мутациями *EGFR* также продемонстрировало многообещающие результаты (*D'Angelo et al., 2012*).

Новый тирозинкиназный ингибитор – афатиниб (гиотриф) является «пан-HER» ингибитором, проявляя активность по отношению ко всем тирозинкиназам семейства рецептора эпидермального фактора роста – от *HER1*, до *HER4* (*Sequist et al., 2013*). Афатиниб также демонстрирует наибольший эффект по отношению к опухолям лёгкого, содержащим активирующие мутации *EGFR*. Сравнение эффективности афатиниба с традиционной химиотерапией (цисплатин + пеметрексед) в первой линии терапии НМРЛ у пациентов с мутациями *EGFR* показало существенное увеличение времени до прогрессирования: с 6,9 до 13,6 мес.

Благодаря своей выраженной клинической значимости мутации *EGFR* стали излюбленным объектом для исследований молекулярного патогенеза НМРЛ. Накоплены данные в отношении резистентности к ингибиторам *EGFR*, приобретаемой в процессе лечения ирессой или тарцевой. Закономерности, наблюдаемые для этих препаратов, отражают общие принципы эволюции химиорезистентных опухолевых клонов. Например, в ходе лечения более чем у половины пациентов регистрируется селекция клеток, содержащих вторую мутацию в гене *EGFR* – T790M (*Nurwidya et al., 2012; Yu et al., 2013*). Эта замена ассоциирована с конформационными изменениями рецептора. Предполагается, что новый ингибитор мутированного *EGFR* – афатиниб (гиотриф) – может проявлять активность по отношению к опухолям с мутацией T790M.

Отдельные клинические наблюдения за больными с приобретённой резистентностью к gefитинибу или эрлотинибу пока не дают убедительных клинических подтверждений подобной активности (*Miller et al., 2012; Katakami et al., 2013*). Другим характерным механизмом утраты опухолевой чувствительности к ингибиторам *EGFR* считается активация параллельных сигнальных каскадов. Например, в процессе лечения gefитинибом или эрлотинибом может наблюдаться появление клеточных клонов, содержащих амплификацию рецепторной тирозинкиназы *MET*. Ожидается, что подобные карциномы могут оказаться чувствительными к лечению *MET*-ингибиторами.

Особенностью процесса приобретения резистентности к антагонистам *EGFR* является метастазизация опухоли – установлено, что в некоторых случаях НМРЛ приобретают гистологические свойства мелкоклеточного рака (*Nurwidya et al., 2012; Yu et al., 2013*). Если gefитиниб/эрлотиниб-резистентный РЛ удаётся какое-то время контролировать при помощи химиотерапии, вероятность эффекта от повторного назначения тирозинкиназного ингибитора представляется довольно высокой: так, при возврате к gefитинибу в третьей линии терапии у 5 (22%) из 23 пациентов снова наблюдался объективный ответ, а у 10 (43%) – стабилизация заболевания (*Oh et al., 2012*).

Мутационный статус *EGFR* интенсивно изучался на предмет внутриопухолевой гетерогенности. По-видимому, трудно отрицать существование единичных ситуаций, при которых мутация *EGFR* наблюдается в одном участке опухоли, но отсутствует в другом. Тем не менее, систематический анализ доступных исследований показывает, что истинная гетерогенность в отношении статуса *EGFR* наблюдается исключительно редко (*Jakobsen and Sorensen, 2012; Mattsson et al., 2012*). Таким образом, для информативного анализа *EGFR* представляется вполне достаточным исследовать один образец от каждого пациента, вне зависимости от времени забора материала (на момент операции или при возникновении отсроченного рецидива) и его локализации (первичная опухоль или метастаз). Мутации *EGFR* изредка являются наследственными. Например, у некоторых индивидуумов наблюдается носительство аллеля *EGFR* T790M.

По-видимому, оно сопряжено с увеличением риска НМРЛ (*Oxnard et al., 2012*). *Van Noesel et al., (2013)* недавно описали редкое клиническое явление – семью с выраженной генетической предрасположенностью к развитию РЛ. Оба поражённых члена семьи (мать и дочь) страдали от плоскоклеточного варианта новообразования, а в их геноме обнаруживалась наследуемая активирующая замена в рецепторе эпидермального фактора роста (*EGFR R776H*).

Ген *ALK* является второй специфической мишенью, выявленной в опухолях лёгкого. Ген *ALK* кодирует рецепторную тирозинкиназу (*Anaplastic Lymphoma Kinase*; киназа анапластической лимфомы), однако механизм её мутационной активации отличается от такового при *EGFR*. *ALK* может приобретать онкогенные свойства вследствие транслокации. Если в норме ферментативная активность *ALK* контролируется участками белка, расположенными в начале его аминокислотной последовательности, то в случае перестройки каталитический домен *ALK* оказывается прикрепленным к совершенно другой молекуле (чаще всего – к фрагменту белка *EML4*). В результате этого *ALK* теряет способность подчиняться физиологической регуляции и начинает непрерывно посылать пролиферативные сигналы (*Pillai and Ramalingam, 2012*).

Перестройки *ALK* в карциномах лёгкого были идентифицированы в 2007 г. (*Soda et al., 2007*). К этому времени уже имелись экспериментальные ингибиторы *ALK*, поэтому первые результаты клинических испытаний появились всего через 3 года. В 2010 г. *Kwak et al.* опубликовали данные о лечении кризотинибом (ксалкори) 82 пациентов с *ALK*-позитивным НМРЛ. В этом исследовании у 47 (57%) больных отмечен объективный ответ на лечение, ещё у 27 (33%) – стабилизация процесса. Применение кризотиниба приводит к достоверному увеличению продолжительности жизни *ALK*-позитивных больных (*Shaw et al., 2011; Camidge et al., 2012*). Сравнительная оценка эффективности применения кризотиниба с химиотерапией (пеметрекседом или доцетакселом) во второй линии паллиативного лечения *ALK*-ассоциированного НМРЛ показала, что, как и следовало ожидать, кризотиниб заметно увеличивал частоту ответов – с 20 до 65% – и время до прогрессирования – с 3,0 до 7.7 мес (*Shaw et al., 2013*).

Перестройки *ALK*, также как и мутации *EGFR*, наблюдаются преимущественно в опухолях с железистой структурой. Частота транслокаций *ALK* в несколько раз ниже по сравнению с повреждениями *EGFR* – большинство исследований приводят показатели 3-7%. Транслокации *ALK* чаще наблюдаются у некурящих, а также – у молодых пациентов. В ходе лечения ингибиторами *ALK* происходит селекция опухолевых клонов, устойчивых к данному воздействию; механизмы резистентности включают появление вторых мутаций в тирозинкиназе *ALK*, увеличение её копийности, запуск альтернативных сигнальных путей (*Sasaki et al., 2011; Doebele et al., 2012; Tanizaki et al., 2012; Shaw and Engelman, 2013*).

Методические аспекты выявления транслокаций *ALK* представляют определённые сложности и остаются предметом дискуссий. Проблема заключается в многообразии возможных транслокаций, при этом может варьировать не только точка разрыва в пределах гена *ALK*, но и ген-партнёр, с которым происходит обмен генетическим материалом. Наиболее стандартным методом *ALK*-диагностики, использовавшимся во всех регистрационных исследованиях кризотиниба, является флуоресцентная гибридизация *in situ* (*FISH, fluorescent in situ hybridization*).

Активное применение *FISH* затрудняется высокой стоимостью соответствующих диагностических тест-систем, а также невозможностью автоматизации метода. В качестве альтернативы *FISH* предлагаются различные разновидности ПЦР, предназначенные для детекции индивидуальных транслокаций.

Относительно недавно в распоряжении специалистов появились новые *ALK*-специфические антитела, обладающие высокой чувствительностью и позволяющие выполнять предварительный скрининг опухолей лёгкого. Предполагается, что все случаи *ALK*-экспрессирующего НМРЛ должны в обязательном порядке направляться на молекулярное тестирование. На выбор оптимального алгоритма детекции транслокаций *ALK* в значительной мере влияют локальные условия, а также методические предпочтения лабораторных специалистов.

Новая электронная книга!

Кристиан МАНЕГОЛЬД. Терапия немелкоклеточного рака легкого. – Второе издание. – Бремен-Лондон-Бостон, UNI-MED, 2013. Публикация на русском языке под ред. проф. В.А.Горбуновой.

Эта электронная книга создана совместным трудом 27 авторов, преимущественно из стран Западной Европы. «Авторы являются специалистами в своих областях, точно и исчерпывающе раскрывают темы, с лёгкостью вызывая ассоциации. Материалы будут особенно полезны для всех врачей, желающих идти в ногу с последними достижениями в области медицины». – К.Манегольд.

Книга опубликована в Европе, переведена и напечатана по заказу Российского представительства компании Эли Лилли Восток С.А. Материал предоставлен с образовательной целью для работников здравоохранения. Адрес МП АО Эли Лилли Восток С.А. (Швейцария):

123317 Москва, Пресненская наб. 10. Тел. (495) 258-5001.

Интернет: www.uni-med.de // E-mail: info@uni-med.de



Другие потенциальные мишени. Помимо активирующих транслокаций *ALK*, в карциномах лёгкого изредка (около 1%) наблюдаются перестройки киназ *ROS1* и *RET* (Rikova et al., 2007; Lipson et al., 2012; Takeuchi et al., 2012). Эти генетические повреждения также ассоциированы с железистой гистологией опухолей и отсутствием анамнеза курения. НМРЛ с транслокациями *ROS1* демонстрируют чувствительность к ингибиторам *ALK* (Komiya et al., 2012; Bos et al., 2013). В свою очередь, опухоли с перестройками онкогена *RET* отвечают на терапию *RET*-ингибиторами (Drilon et al., 2013).

Онкоген *HER2* кодирует рецепторную тирозинкиназу. Увеличение его копийности (амплификация) характерно для 25% случаев рака молочной железы и 10-30% – рака желудка. Рецептор *HER2* является каноническим примером прогресса в терапии опухолей – именно для подавления этого рецептора было разработано первое таргетное средство – препарат трастузумаб (герцептин). Интрагенные мутации в *HER2* при НМРЛ были обнаружены в 2004 г. сразу после открытия гефитиниб-сенситизирующих повреждений *EGFR*. В 2013 г. представлены уникальные данные по клиническим характеристикам 65 случаев НМРЛ, ассоциированных с мутациями в онкогене *HER2* (Mazieres et al.). Эти пациенты были выявлены в результате молекулярного анализа 3.800 (!) пациентов; 16 больных с мутациями *HER2* получали различные антагонисты тирозинкиназы *HER2*, причём обнадеживающие эффекты выявлены при лечении трастузумабом и афганинобом.

KRAS является одним из первых идентифицированных онкогенов. Он кодирует белок, участвующий в передаче пролиферативного сигнала от мембранных тирозинкиназных рецепторов к ядру. Активирующие мутации *KRAS* выявляются в 15-30% опухолей лёгкого. Они также проявляют тенденцию к ассоциации с железистой структурой опухоли. В отличие от *EGFR* и *ALK*, мутации *KRAS* чаще наблюдаются у курящих больных по сравнению с некурящими. Существенно, что повреждения *KRAS* практически никогда не встречаются одновременно с мутациями *EGFR* и *ALK*; это связано с тем, что все перечисленные события активируют один и тот же сигнальный каскад (Bauml et al., 2013; Boch et al., 2013). Соматические повреждения *KRAS* обычно проявляются аминокислотными заменами, влияющими на пространственную структуру белка. Именно поэтому мутированные молекулы семейства *RAS* рассматривались как идеальные мишени для разработки таргетных препаратов. К сожалению, это направление работ пока не увенчалось успехом, однако поиски альтернативных решений уже принесли свои результаты. В частности, мутация *KRAS* практически всегда сопровождается активацией нижележащего белка сигнального каскада – киназы *MEK*. Недавнее клиническое исследование продемонстрировало, что добавление ингибитора *MEK* – препарата селуметиниб – к доцетакселу во второй линии терапии *KRAS*-мутированного НМРЛ увеличивает общую продолжительность жизни пациентов с 5,2 до 9,4 мес. (Janne et al., 2013).

Мутации в гене *BRAF* отмечены при НМРЛ (Marchetti et al., 2011). Нуклеотидная замена V600E была зарегистрирована в 21 (2%) карциноме из 1046. Примечательно, что для мутированного *BRAF* уже имеются 2 специфических ингибитора – вемурафениб (зелбораф) и дабрафениб (*dabrafenib*). В литературе уже описаны случаи ответа *BRAF*-мутированных опухолей лёгкого на терапию вемурафенибом (Gautschi et al., 2012).

Перспективы поиска новых терапевтических мишеней. К сожалению, современные подходы к молекулярной диагностике и таргетной терапии позволяют обнаружить потенциально уязвимые мутации и подобрать эффективное лечение лишь для небольшой части пациентов НМРЛ. В большинстве случаев анализ известных генов не даёт возможности найти генетическое нарушение, ассоциированное со специфической чувствительностью к тому или иному препарату (Pao and Girard, 2011). Интенсивные исследования последних лет позволили заметно продвинуться в поиске новых мишеней для таргетной терапии.

Значительную роль в этом сыграла разработка методов полногеномного (полноэкзомного) секвенирования (*next generation sequencing, NGS*), позволяющих анализировать полный спектр мутаций в каждой отдельно взятой опухоли (Daniels et al., 2012). В частности, исследования подобного рода установили, что геном НМРЛ является одним из «рекордсменов» по числу мутаций – это связано с экспозицией бронхиального эпителия к содержащимся в табачном дыму канцерогенам (Alexandrov et al., 2013; Garraway and Lander, 2013). Более того, было подтверждено, что молекулярный патогенез НМРЛ у некурящих индивидуумов значительно отличается от такового у курильщиков (Govindan et al., 2012). Анализ аденокарцином лёгкого выявил повторяющиеся мутации в гене фактора сплайсинга *U2AF1*, РНК-связывающем белке *RBM10*, а также участнике ре-моделирования хроматина *ARID1A* (Imielinski et al., 2012).

Значительное число мутаций в железистом НМРЛ затрагивает киназы *ERBB4*, *EPHA3*, *KDR*, *NTRK*, *SIK2*, что позволяет надеяться на успех применения соответствующих ингибиторов (Ding et al., 2008; Imielinski et al., 2012). Анализ случаев плоскоклеточного НМРЛ подтвердил частое присутствие мутаций в онкогене *P53*, а также позволил обнаружить новые генетические события. Например, в этой разновидности НМРЛ часто обнаруживаются мутации в генах ответа на оксидативный стресс – *NFE2L2* и *KEAP1* (Cancer Genome Atlas Research Network, 2012). Другой особенностью плоскоклеточных опухолей лёгкого является частая активация киназ семейства *FGFR*; в настоящий момент уже проводятся клинические испытания *FGFR*-ингибиторов (Drilon et al., 2012; Liao et al., 2013; Lim et al., 2013). Наиболее агрессивные опухоли лёгкого – мелкоклеточные карциномы – характеризуются перестройками гена *CHD7* (Pleasant et al., 2010). Тенденции накопления сведений о молекулярном патогенезе РЛ дают основания полагать, что спектр потенциально эффективных таргетных препаратов для лечения этого заболевания многократно расширится уже в текущем десятилетии.

Доклад:**СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ НМРЛ**

Лактионов К.К., Бредер В.В.

(отделение клинических биотехнологий РОНЦ им. Н.Н. Блохина)

Выбор метода лечения больных НМРЛ определяется, как известно, на основе данных о структуре опухоли, ее распространенности (стадии TNM), состоянии адаптационных возможностей, др. В 2000-х гг. основой для выбора терапии все чаще становятся молекулярно-генетические характеристики опухоли. Среди наиболее известных и уже внедренных в клиническую практику – выявление мутаций гена *EGFR* и транслокаций гена *ALK*, что определяет целесообразность назначения таргетных препаратов.

Однако, по статистике Российской Федерации морфологическое подтверждение диагноза злокачественного новообразования в легких достигается не более чем в 2/3 случаев и (зачастую вынужденно) ограничивается данными световой микроскопии без иммуноморфологических (ИГХ, ИЦХ) исследований. Тестирование мутаций *EGFR* и *ALK* проводится лишь в немногих лабораториях. Нередко проведение молекулярно-генетических исследований оказывается неэффективным (невозможным) вследствие дефектов подготовки диагностического материала – его некачественного приготовления в процессе фиксации, истощения из-за расхода для проведения световой микроскопии, недостаточного количества ДНК... Выполнение повторной биопсии опухоли легкого и получение образца, пригодного для полномасштабного молекулярно-генетического анализа, зачастую проблематично. Молекулярно-генетические исследования, практически ограниченные в РФ определением мутаций *EGFR* и транслокации *ALK*, нередко назначаются пациентам лишь с определенными клинико-морфологическими и демографическими признаками (при выявлении аденокарциномы у некурящих /женщин/). Проводимые исследования выявляют необходимость существенного увеличения числа анализируемых наблюдений – это подтверждается проводимым поиском у больных плоскоклеточным раком, при различных расовых и гендерных признаках. Очевидна необходимость существенного увеличения числа молекулярно-генетических исследований: по статистике РФ в 2012 г. из (почти) 60.000 заболевших НМРЛ, при ожидаемой вероятности выявления активирующих мутаций *EGFR* и *ALK* у 8.000-8.500 из них, диагностированы данные генетические изменения лишь не более чем у 500 пациентов.

Решение указанных проблем целесообразно в условиях кооперированного исследования, объединяющего усилия специалистов различных онкологических учреждений, в том числе территориально отдаленных. При условии проведения диагностики в условиях специализированных, а также адекватно оснащенных центров, панель изучаемых молекулярно-генетических нарушений может быть расширена. При этом, исследования могут быть проведены как в биоптате опухоли, так и в цитологическом материале (в чрезвычайно малых образцах), с применением новейших технологий включая мультиплексные платформы для определения мутаций и новые генерации секвенирования. Молекулярно-генетические исследования также могут быть направлены дополнительно (как это предусматривается в современных зарубежных проектах) на выявление различных опухоль-ассоциированных повреждений активирующих сигнальных путей (*ROS1*, *KRAS*, *BRAF*, *HER2*, *c-MET*, *MEK*, *AKT*, *PI3K*, *MAP2K1*, *HSP90*), что существенно повышает эффективность современной диагностики, определения прогноза, персонализации лечения.

В отделении клинических биотехнологий РОНЦ в течение 10 мес после его создания (январь 2013 г.) проведено молекулярно-генетическое обследование 425 больных аденокарциномой легкого. При этом диагностированы пациенты с мутацией *EGFR* (72; 16,9%), транслокациями *ALK* (26; 6,1%), а также – *ROS1* (5; 1,2%); что показало тенденцию к большей частоте выявления молекулярно-генетических нарушений, сравнительно с данными литературы. У больных местнораспространенным и метастатическим НМРЛ выявление мутации *EGFR* определяло лечение ингибиторами тироксиназы (гефитиниб, эрлотиниб); хромосомное нарушение в виде транслокации *ALK* являлось маркером-предиктором эффективности терапии препаратом кризотиниб – ингибитором киназы анапластической лимфомы (*ALK*). Оценка эффекта оценивалась стандартными критериями – по данным о частоте опухолевых регрессий, выраженности пустулярной сыпи («суррогат эффективности»), выживаемости без проявлений прогрессирования (*PFS*) и общей продолжительности жизни (*OS*). Результаты обобщаются.

Отделением клинических биотехнологий РОНЦ инициировано, разработано и выполняется, в рамках Консорциума онкологических учреждений РФ под председательством академика РАН и РАМН, проф. М.И.Давыдова, исследование **молекулярно-генетических нарушений в опухоли у больных, оперированных по поводу аденокарциномы легкого**. Цель исследования – определение частоты известных мутаций *EGFR*, *KRAS*, *BRAF*, *HER2*, *MEK*, *RET*, *PTEN*, транслокаций *ALK* и *ROS1*, экспрессий *c-MET*, *PI3K*, *PDL1* в образцах опухоли (включая разные подтипы мутаций и транслокаций) при аденокарциноме легкого после хирургического лечения. **См. сообщение о конференции «ПАТОЛОГИЯ КЛЕТКИ» (с. 8).**

В проводимом исследовании молекулярно-генетических нарушений запланирован анализ гистологических образцов опухоли порядка 2.000 пациентов, оперированных в различных регионах Российской Федерации; создание банка биологических образцов опухолей, интегрированных с клиническим регистром. Представляет интерес оценка текущего состояния морфологической диагностики аденокарцином легкого, включая частоту расхождений в патоморфологическом диагнозе, качество приготовления образцов, их пригодность для развернутого молекулярно-генетического исследования.

Анализ результатов позволит уточнить различные корреляции между молекулярно-генетическими характеристиками опухоли, подтипами аденокарцином и прогнозом; будет способствовать улучшению персонализации лечения.



ДОСКА ОБЪЯВЛЕНИЙ Московского онкологического общества

ПОВЫШЕНИЕ КВАЛИФИКАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ

Кафедра онкологии Факультета усовершенствования врачей Российского национального инновационного медицинского университета им. Н.И.Пирогова (на базе РОНЦ им. Н.Н.Блохина) проводит курсы профессиональной переподготовки и усовершенствования по специальности «Онкология».

Профессиональная переподготовка проводится с 20 января по 15 мая 2014 г. Принимаются врачи, получившие послевузовское профессиональное образование по специальностям: «Акушерство и гинекология», «Терапия», «Хирургия»; при стаже работы по специальности «Онкология» 5 и более лет.

Общее усовершенствование (сертификационный цикл) проводится с 20 января по 28 февраля 2014 г.

Для зачисления следует представить следующие документы. Копии: диплома об окончании ВУЗа, удостоверения о последипломном образовании (интернатура, ординатура, /профессиональная подготовка/); трудовой книжки (с датой заверения не позднее 20.12.2013 г.), пасторты (с. 1-2). Путевку с места основной работы. Командировочное удостоверение. Для прохождения общего усовершенствования – копии: имеющегося свидетельства о повышении квалификации, сертификата специалиста (и оригинал сертификата). Характеристику с места работы с перечнем практических навыков, заверенную круглой печатью учреждения. (Все копии следует заверить в отделе кадров учреждения).

ОБРАЩАТЬСЯ: Москва, Каширское ш. 23, РОНЦ им. Н.Н.Блохина, зона Б-2, 2 этаж. Кафедра онкологии ФУВ РНИМУ им. Н.И.Пирогова. Тел./факс: 8 (499) 324-1280; 8 (499) 324-0239.

Зав. кафедрой проф. В.А.Хайленко; Зав. учебной частью, доцент А.В.Налбандян.



ПРОВОЗВЕСТНИК – 2013

ЗАСЕДАНИЕ № 603 (19 декабря 2013 г.) ОТЧЕТЫ и ВЫБОРЫ в ОБЩЕСТВЕ.

- Повестка дня уточняется. См. сведения о предстоящих заседаниях на онкологических сайтах,

Междисциплинарная конференция (12-14 декабря 2013 г.) «ПАТОЛОГИЯ КЛЕТКИ»

Конференция состоится в РОНЦ им. Н.Н.Блохина. **В повестке дня:** Роль молекулярно-направленного лечения в современной онкологии; реальное состояние и практические возможности диагностических лабораторий; современные требования клинических подразделений к диагностическим службам. **Обсуждаются:** ●Единые научно-практические требования к морфологической диагностике и назначению лечения (традиционной химиотерапии и таргетных препаратов). ●Малоинвазивные методы диагностики. ●Предоперационная диагностика: установление структуры и распространенности новообразований (НМРЛ, РМЖ, КРР, опухолей почки, печени, меланомы, щитовидной железы, др.). ●Морфологические исследования при скрининге и ранней диагностике рака молочной железы, шейки матки. ●Возможности онкологических учреждений в организации и проведении кооперированных молекулярно-генетических исследований.

Состоится выставка «*Status quo*», с демонстрацией современного оборудования для диагностических лабораторий и миниинвазивных манипуляций; презентацией результатов новейших исследований фармакологических компаний. ●Приглашаются врачи клинических специальностей, морфологи (цитологи и гистологи), цитогенетики, молекулярные биологи и другие заинтересованные специалисты. Регистрация и условия участия на сайте www.cvto.ru



«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. Высылается 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

 <p>ISSN 1728-3000</p>  <p>9 771728 130000</p>	<p>Почетный Председатель Московского Онкологического общества</p>	<p>проф. Александр Ильич ПАЧЕС. Москва, 115478, Каширское шоссе 24 т. (+7) 499-324-1970</p>
	<p>Председатель Московского Онкологического общества</p>	<p>академик РАН, проф. Михаил Романович ЛИЧНИНИЦЕР Москва, 115478, Каширское шоссе 24 т. (+7) 499-324-1890</p>
	<p>Главный редактор</p>	<p>Сергей Михайлович ВОЛКОВ т. (+7) 495 741-9265 (моб.) E-mail: volkov_sm@mail.ru</p>
	<p>Заместители главного редактора</p>	<p>Илья Николаевич ПУСТЫНСКИЙ т. /499/324-1754 Ирина Анатольевна ГЛАДИЛИНА т. /499/ 324-9714 Давид Романович НАСХЛЕТАШВИЛИ т. /499/324-9464</p>
	<p>Секретарь</p>	<p>Ираида Ивановна БЕЛОУСОВА т. /499/324-11-15</p>
<p>НАПЕЧАТАНО В ОТДЕЛЕ МНОЖИТЕЛЬНОЙ ТЕХНИКИ РОНЦ им. Н.Н.БЛОХИНА Ноябрь 2013; Тираж 1000 экземпляров. Подписано в печать 18.11.2013; Заказ 777.</p>		