

Бычков Александр Дмитриевич

студент

Бутабаев Али Ильясович

студент

Деннер Виктор Андреевич

студент

Савельева Анастасия Вячеславовна

студентка

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский
университет» Минздрава России
г. Оренбург, Оренбургская область

РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА В НАЗНАЧЕНИИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

***Аннотация:** в статье рассматриваются вопросы актуальности назначения молекулярно-генетического анализа на наличие мутации гена *BRAF*, с последующим назначением низкомолекулярных ингибиторов мутированного фермента *BRAF*. В ходе исследования авторами производилась выборка пациентов с наличием злокачественных новообразований толстой кишки и проведённых молекулярно-генетических анализов и с последующей таргетной терапией. Проанализировав информацию по 200 больным с раком толстой кишки, было выявлено, что молекулярно-генетический анализ был вовремя назначен, отправлен и получен только в 24 случаях, а это всего лишь 12% от всех случаев назначения молекулярно-генетического анализа.*

***Ключевые слова:** ген *BRAF*, злокачественные новообразования, онкология, рак толстой кишки, молекулярно-генетический анализ, низкомолекулярные ингибиторы мутированного фермента *BRAF*, таргетная терапия.*

По данным медицинской статистики, в России, колоректальный рак занимает ведущую позицию среди других новообразований. За период с 1995 по 2015 год рак толстой кишки в структуре онкологии в Российской Федерации

переместился с 6-ой на 3-тью позицию [1]. Среди лиц мужского пола колоректальный рак занимает 3-е место, что составляет 8.7%, среди женщин соответственно 11.1% и 3-е место, после рака молочной железы и кожи. В некоторых регионах России в настоящее время рак прямой кишки выходит на второе место, после рака легких у мужчин и рака молочной железы у женщин. Женщины заболевают раком прямой кишки в 1.5 раза реже, чем мужчины. В возрасте 60 лет, как у мужчин, так и у женщин удельный вес злокачественных новообразований прямой кишки очень высокий. В последнее время вызывает опасение факт того, что на 100 новых выявленных больных раком толстой кишки приходится более 70 умерших, и из этого числа на 1-м году с момента диагностирования рака – 40%. Определяющим фактором является то, что у впервые выявленных пациентов рак имеет позднюю стадию (3-ю либо 4-ю) [2].

В результате проведенных исследований были применены ингибиторы BRAF – дабрафениб и вемурафениб. Они показали наиболее лучшие результаты в сравнении с химиотерапией. Сравнение проводилось по количеству объективных ответов, продолжительности жизни без прогрессирования и общей продолжительности жизни. Следует учесть, что данное исследование проводилось не в выборке из 200 пациентов, а из тех, кому был назначен, проведен и отправлен молекулярно-генетический анализ, те самое 12% (24 пациента). Полученные результаты показали, что эффект от низкомолекулярных ингибиторов фермента BRAF был достигнут не во всех клинических случаях. Это обусловлено различными факторами: задержка в назначении, отправке и проведении молекулярно-генетического анализа [3].

Общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП): тест с мутацией гена BRAF предназначен для отбора пациентов с аденокарциномой или плоскоклеточным раком толстой кишки на терапию низкомолекулярными ингибиторами мутированного фермента BRAF. Наличие мутации гена BRAF позволяет выделить группу больных с наиболее выраженным ответом на терапию низкомолекулярными ингибиторами мутированного фермента BRAF (вемурафениб) (рис. 1 и рис. 2) [5].

Общая выживаемость (ОВ)

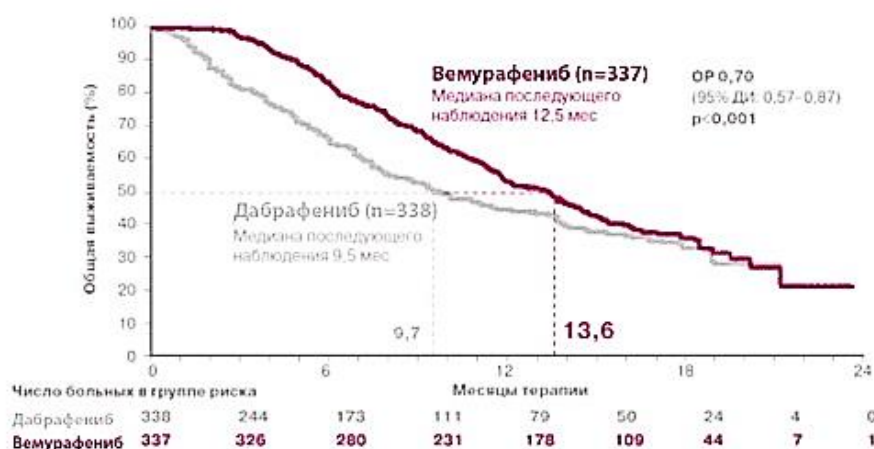


Рис. 1. Общая выживаемость

Выживаемость без прогрессирования (ВБП)

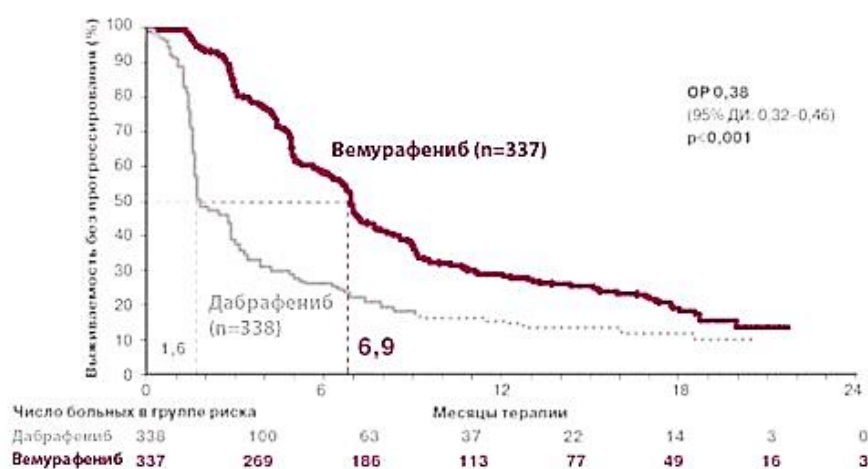


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования

Похожие результаты были получены при сравнении комбинированной терапии и монотерапии (кобиметиниб и вемурафениб/ плацебо и вемурафениб). Данное исследование показало рост общей продолжительности жизни у больных, которые получали терапию из комбинации препаратов (кобиметиниб + вемурафениб), в сравнении с пациентами, которые получали монотерапию (плацебо + вемурафениб) (рис. 3) [5].

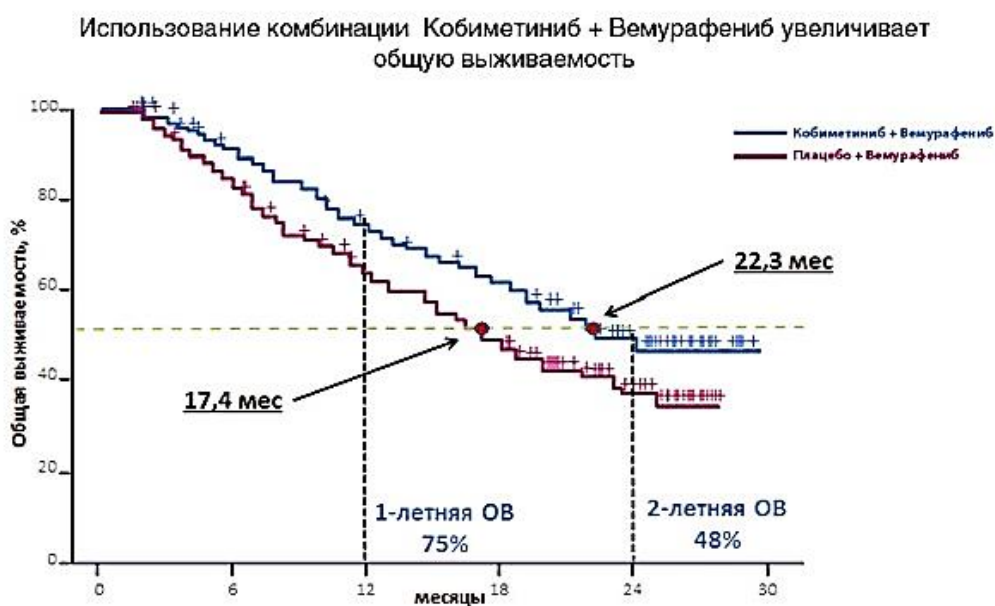


Рис. 3. Сравнение эффективности комбинированной терапии (кобиметиниб + вемурафениб) и монотерапии (плацебо + вемурафениб)

Подводя итоги можно сказать, что применение таргетной терапии, низкомолекулярных ингибиторов мутированного фермента BRAF, у больных с мутацией гена BRAF является наиболее рациональным вариантом лечения. Данные препараты заменили, в определённых случаях, стандартную химиотерапию и сами стали стандартными препаратами. Однако до сих пор остро стоит проблема рациональности использования квот на молекулярно-генетический анализ, вследствие чего необходимо проводить консультативные беседы с медицинским персоналом, назначающим данный анализ, с целью повышения их осведомлённости в данном вопросе. Это позволит снизить издержки в связи с неоправданно большим числом назначений на молекулярно-генетический анализ.

В настоящее время все зарегистрированные низкомолекулярные ингибиторы мутированного фермента BRAF, при должном лекарственном оснащении районов, с большим успехом могут использоваться в лечении злокачественных новообразований толстой кишки у пациентов, которым диагностировали мутантный ген BRAF. Высокая безопасность данных средств даёт возможность их использования в амбулаторных условиях [4].

Список литературы

1. Гарин А.М. Справочное руководство по лекарственной терапии солидных опухолей / А.М. Гарин, И.С. Базин. – М.: Макс Пресс, 2010. – 368 с.
2. Гарин А.М. Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей: Монография / А.М. Гарин, И.С. Базин. – М.: Макс Пресс, 2010. – 2-е изд. – 284 с.
3. Soh J, Okumura N, Lockwood WW, et al. Oncogene mutations, copy number gains and mutant allele specific imbalance (MASI) frequently occur together in tumor cells. PLoS One. – 2009, 14. – №4 (10). – P.7464.
4. Суходолец С.Н. Организация специализированной онкологической помощи населению Оренбургской области в 2015 г. / С.Н. Суходолец, А.В. Климушкин // Актуальные вопросы клинической онкологии: Материалы научно-практической конференции онкологов и врачей общей сети, посвященной 70-летию онкологической службы Оренбургской области. – Оренбург: Издательский центр ОГАУ, 2016. – 236 с.
5. Тюлядин С.В. Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации / Российское общество клинической онкологии (RUSSCO). Практическое руководство для врачей, – С. 4, 18–20.