

ГЕНЕТИКА НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Тененчук Наталия Дмитриевна

студент, Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера, РФ, г. Пермь

Бородулина Анастасия Алексеевна

студент, Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера, РФ, г. Пермь

Аннотация. Более глубокое понимание патобиологии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) привело к разработке малых молекул, нацеленных на генетические мутации, которые, как известно, играют критическую роль в прогрессировании метастатического заболевания. В данной статье рассмотрены генетические механизмы развития немелкоклеточного рака легкого.

Ключевые слова: рак, мутация, гены, ингибиторы тирозинкиназы, рецепторы эпидермального фактора роста, аденокарциномы, трансфекция, тестирование, прогноз.

Мутации рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*), *KRAS* и киназы анапластической лимфомы (*ALK*) являются взаимоисключающими у пациентов с НМРЛ, и наличие одной мутации вместо другой может влиять на реакцию на таргетную терапию. Таким образом, тестирование на наличие этих мутаций и соответствующий индивидуальный подход к терапии широко распространены в качестве стандартной практики.^[1] Однако новые ингибиторы тирозинкиназы (ТКИ) (например, амивантамаб, мобоцетиниб), нацеленные на мутацию экзона 20, получили ускоренное одобрение FDA в 2021 году.

EGFR экспрессируется на клеточной поверхности значительного процента NSCLC. Первоначальные исследования ингибиторов тирозинкиназы *EGFR* (ТКИ) гефитиниба (Iressa) и эрлотиниба (Tarceva) продемонстрировали биологическую и клиническую активность только в относительно ограниченной подгруппе рака легких.^[2] Дальнейшие исследования показали, что самые высокие показатели ответа на эти ТКИ наблюдались у пациентов с соматическими мутациями в домене *EGFR*-ТК, особенно с делецией экзона 19, экзона 21 L858R и экзона 18 G719X.^[3] Напротив, мутация экзона 20 T790M связана с приобретенной устойчивостью к терапии ТКИ.

В целом, активирующие мутации *EGFR* чаще наблюдаются у пациентов с аденокарциномами и без предшествующего курения, а также у женщин и лиц азиатского происхождения. Основываясь на новой классификации аденокарцином, предложенной Международной ассоциацией по изучению рака легких, Американским торакальным обществом и Европейским респираторным обществом, исследователи идентифицировали мутации *EGFR* в 50,5% хирургически удаленных аденокарцином легких. Мутации были связаны с преобладающим микропапиллярным подтипом и наличием лепидного рисунка (ранее известного как бронхиолоальвеолярная карцинома).^[4] Эти данные подтверждают оценки клинических испытаний, свидетельствующие о том, что активирующие мутации *EGFR* наблюдаются примерно у 50% азиатов и 10% неазиатцев.

Использование гефитиниба, эрлотиниба и афатиниба EGFR-ТКИ ограничено пациентами с аденокарциномами, которым известны активирующие мутации *EGFR*. Как обсуждается ниже, активность цетуксимаба моноклонального антитела EGFR, по-видимому, не зависит от статуса мутации *EGFR*. Неясно, как наличие приобретенной мутации *EGFR*, такой как Т790М, должно влиять на терапевтические решения.^[5]

Мутации *KRAS* также преимущественно обнаруживаются при аденокарциномах и наблюдаются примерно в 25% случаев. Однако они менее распространены среди лиц азиатского происхождения и чаще встречаются у курильщиков. Что наиболее важно, пациенты с мутациями *KRAS*, по-видимому, имеют худший прогноз и кажутся устойчивыми к EGFR-ТКИ, хотя степень, в которой это может влиять на выбор лечения, остается несколько неясной. *KRAS G12C* составляет примерно 50% мутаций *KRAS* при NSCLC, и примерно 14% пациентов с NSCLC имеют мутацию *KRAS G12C*.

Перестройки *ALK* чаще встречаются у некурящих или легких курильщиков, а также у людей с аденокарциномами. Поскольку мутации *EGFR* и *ALK* являются взаимоисключающими, считается, что пациенты с перестройками *ALK* не получают пользы от ТКИ, нацеленных на EGFR. Вместо этого показано лечение ингибитором *ALK* (кризотиниб, церитиниб, бригатиниб)

Изменения гена ROS-1, которые, как считается, приводят к появлению аномальных клеток, были идентифицированы при различных формах рака, включая НМРЛ. Изменения гена ROS-1 присутствуют примерно у 1% пациентов с НМРЛ.^[6]

Перегруппированные во время трансфекции (RET) изменения киназ, которые включают слияния и активирующую точечную мутацию, приводят к сверхактивной передаче сигналов RET и неконтролируемому росту клеток. Сельперкатиниб является ингибитором киназы для изоформ RET дикого типа и мутировавших.

Генетическое тестирование

Тестирование на активацию мутаций EGFR в экзонах 18–21 рекомендуется всем пациентам с запущенной аденокарциномой NSCLC, чтобы определить, следует ли рассматривать EGFR-ТКИ. Регулярное тестирование на мутации *KRAS* не рекомендуется, но его можно рассматривать как способ помочь определить, может ли пациент быть устойчивым к лечению EGFR-ТКИ. Нет четких рекомендаций относительно того, следует ли тестировать мутации EGFR Т790М у пациентов с приобретенной устойчивостью к EGFR-ТКИ, поскольку клиническое значение статуса мутации относительно продолжения лечения остается неизвестным.

Текущим стандартом тестирования мутаций EGFR и *KRAS* является анализ полимеразной цепной реакцией (ПЦР) фиксированных формалином образцов, залитых парафином, или свежезамороженная биопсия. Клиническая значимость тестирования FISH или IHC для амплификации EGFR неизвестна.

В мае 2013 года эрлотиниб был одобрен для лечения первой линии опухолей NSCLC, которые имеют делеции экзона 19 EGFR или мутации замены экзона 21 (L858R). До этого времени официальным показанием было применение второй или третьей линии при запущенном НМРЛ. Использование в качестве первой линии включает использование теста на мутацию cobas EGFR, сопутствующего диагностического средства для эрлотиниба.

Безопасность и эффективность теста на мутацию EGFR cobas были установлены на основании клинических данных исследования EURTAC и показали выживаемость без прогрессирования у пациентов с НМРЛ, у которых были определенные типы мутаций EGFR (делеции экзона 19 или мутации замены экзона 21 [L858R]) для 10,4 месяца, когда они получали лечение эрлотинибом, по сравнению с 5,4 месяцами для тех, кто получал стандартную терапию.^[7]

Тест на мутацию EGFR cobas v2 доступен для обнаружения мутаций EGFR Т790М, чтобы определить, следует ли рассматривать осимертиниб для лечения.

В июле 2013 года афатиниб был одобрен для лечения НМРЛ первой линии у пациентов с метастатическим НМРЛ с опухолями, имеющими делеции экзона 19 EGFR или заменяющие

мутации экзона 21 (L858R), обнаруженные с помощью диагностического теста, theascreen EGFR RGQ PCR Kit.

Всем пациентам с запущенной аденокарциномой НМПЛ рекомендуется тестирование на перегруппировку ALK для определения потенциальной пользы от кризотиниба с использованием набора Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit на фиксированных формалином образцах тканей, залитых парафином.

По состоянию на март 2016 года одобренных FDA тестов для обнаружения мутации ROS-1 не существует. В клинических испытаниях статус ROS-1 образцов ткани NSCLC определялся с помощью разработанных в лаборатории отдельных анализов FISH (96%) или RT-PCR (4%). Для оценки с помощью FISH положительность ROS-1 требовала, чтобы $\geq 15\%$ из минимум 50 оцененных ядер содержали реаранжировку гена ROS-1.^[9]

Независимо от текущих рекомендаций, любое решение о тестировании на генетические мутации должно быть индивидуализировано для каждого пациента и должно принимать во внимание такие соображения, как: (а) время, имеющееся до принятия управленческого решения, и потенциальная задержка в получении результатов генетического теста; (б) сторонняя оплата теста; (с) относительная токсичность альтернативных вариантов лечения для данного конкретного пациента; и (d) наличие и качество клинической лаборатории, которая будет проводить тест.

Список литературы:

1. Национальная всеобъемлющая онкологическая сеть. Руководство NCCN по клинической практике в онкологии, немелкоклеточный рак легкого, версия 5.2021 - 15 июня 2021 г. Дата обращения: 2 января 2022 г.
2. Киди В.Л., Темин С., Сомерфилд М.Р. и др. Предварительное клиническое заключение Американского общества клинической онкологии: мутационное тестирование рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) для пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого с учетом терапии ингибиторами тирозинкиназы EGFR первой линии. *J Clin Oncol.* 2011 20 мая. 29 (15): 2121-7.
3. Стелла Г.М., Скабини Р., Ингилери С., Джемми Ф., Корсо С., Поцци Е. и др. Мутационное профилирование EGFR и KRAS в свежих клетках немелкоклеточного рака легкого (NSCLC). *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013.
4. Секвист Л.В., Белл Д.В., Линч Т.Дж., Хабер Д.А. Молекулярные предикторы ответа на антагонисты рецепторов эпидермального фактора роста при немелкоклеточном раке легкого. *J Clin Oncol.* 2007 10 февраля. 25 (5): 587-95.
5. Линч Т.Дж., Белл Д.В., Сорделла Р. и др. Активирующие мутации в рецепторе эпидермального фактора роста, лежащие в основе реакции немелкоклеточного рака легкого на gefitinib. *N Engl J Med.* 2004 20 мая. 350 (21): 2129-39.
6. Пао В., Миллер В.А., Полити К.А. и др. Приобретенная устойчивость аденокарцином легких к gefitinibu или erlotinibu связана со второй мутацией в киназном домене EGFR. *PLoS Med.* 2 (3) марта 2005: e73.
7. Kerr KM. Клиническая значимость новой классификации аденокарциномы IASLC / ERS / ATS. *J Clin Pathol.* 2013 г.
8. Шим ХС, Ли да Х, Пак ЭДЖ, Ким Ш. Гистопатологические характеристики аденокарцином легких с мутациями рецепторов эпидермального фактора роста в классификации аденокарцином легких Международной ассоциации по изучению рака легких / Американского торакального общества / Европейского респираторного общества. *Arch Pathol Lab Med.* 2011 Октябрь 135 (10): 1329-34.

