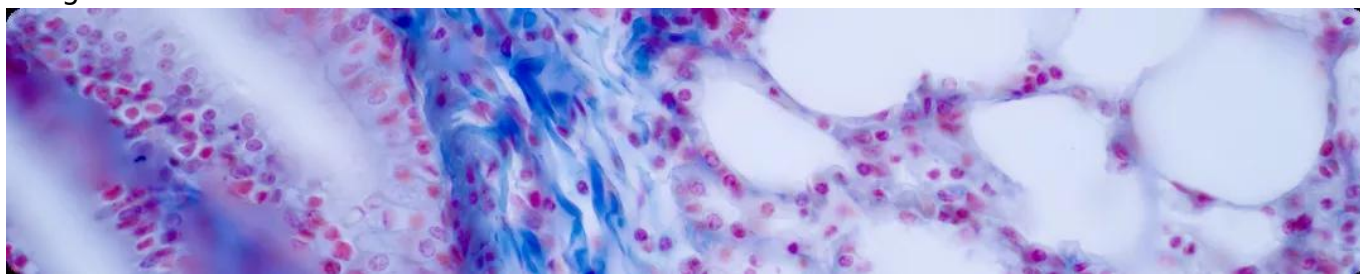


Молекулярно-генетическая диагностика НМРЛ

Image



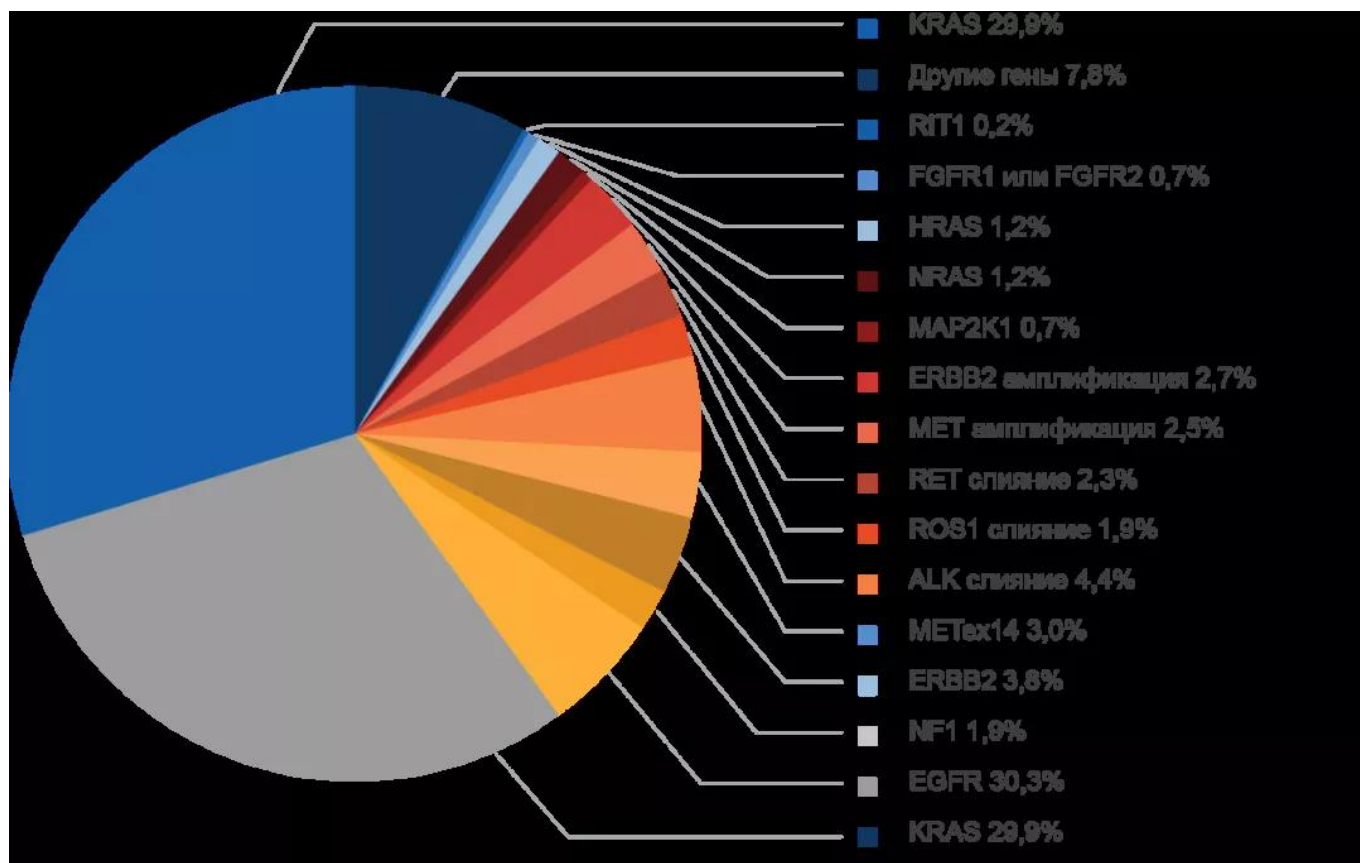
## Молекулярно-генетическая диагностика НМРЛ

Лечение пациентов с метастатическим [немелкоклеточным раком легкого](#) (НМРЛ) исторически состояло из системной цитотоксической химиотерапии. Лучшее понимание молекулярных путей, которые управляют злокачественными новообразованиями при НМРЛ, привело к разработке лекарственных препаратов, нацеленных на специфические молекулярные пути в злокачественных клетках, начиная с начала 2000-х годов.

Идентификация онкогенной активации определенных тирозинкиназ, в первую очередь мутаций рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) или перестройки гена киназы анапластической лимфомы (ALK) или гена ROS1, мутации в гене BRAF, привела к сдвигу парадигмы в молекулярных методах лечения пациентов. Выделение этих подгрупп пациентов связано с идентификацией биомаркеров и методов лечения.

Предиктивными биомаркерами для прогнозирования эффективности таргетной терапии при распространенном НМРЛ являются соматические изменения генома, известные как «драйверные активирующие мутации» (рис. 1).

Image



**Рисунок 1.** Молекулярно-генетические нарушения при распространенном/метастатическом раке легкого

Эти мутации происходят в опухолевых клетках, в генах, кодирующих белки, важные для роста и выживания клеток. Существуют другие повторяющиеся мутации при НМРЛ, которые менее важны для поддержания онкогенного фенотипа, и их часто называют «мутациями-пассажирами».

Драйверные мутации обычно не обнаруживаются в геноме зародышевой линии и не передаются по наследству, являются взаимоисключающими (т. е. маловероятно, что карцинома имеет более одной драйверной мутации). Драйверные мутации обычно являются трансформирующими, что означает, что они инициируют эволюцию клетки в злокачественную. Кроме того, эти мутации часто придают трансформированной клетке биологическую зависимость от онкогенов, а это означает, что мутировавший белок требует сигнала от драйвера для выживания.

При НМРЛ, как и при других злокачественных новообразованиях, сопоставление конкретного таргетного препарата с выявленной мутацией-драйвером для отдельного пациента привело к значительному повышению терапевтической эффективности, часто в сочетании со снижением токсичности. Выявление мутаций в этих генах становится стандартной частью диагностического исследования НМРЛ, и полученная информация необходима при выборе между химиотерапией в отсутствие мутации и таргетной терапией.

Примерно в 50 процентах опухолей легкого обнаружены генетические мутации, что приводит к использованию таргетного препарата в качестве терапии первой линии<sup>1</sup>.

У пациентов с распространенным НМРЛ следует оценивать опухоль на предмет наличия драйверных мутаций<sup>2</sup>. Рекомендации Колледжа американских патологов

(CAP), Международной ассоциации по изучению рака легких (IASLC) и Ассоциации молекулярных патологов (AMP) рекомендуют анализ первичной опухоли или метастазов на драйверные мутации в гене, кодирующем рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), киназу анапластической лимфомы (ALK) для всех пациентов, опухоль которых содержит элемент аденокарциномы, независимо от клинических характеристик пациента<sup>3,4</sup>.

## Методы определения мутаций

Методы скрининга пациентов с НМРЛ на драйверные мутации постоянно развиваются, и не существует единой стандартной платформы для тестирования. Возможности, которые делают платформу клинически полезной, — это быстрое время выполнения работ (две недели или меньше). Для недавно диагностированных пациентов с неплоскоклеточным НМРЛ рекомендуется тестирование на EGFR (методом полимеразной цепной реакции [ПЦР], который занимает менее 2 недель); ALK иммуногистохимическим (ИГХ) или флуоресцентным in-situ тестированием (FISH) и ROS1 (FISH). Секвенирование следующего поколения (NGS) может быть выполнено вместо этих тестов или параллельно с этими тестами. Молекулярное тестирование может быть выполнено на отдельных пациентах с плоскоклеточным НМРЛ — например, у тех, кто мало курил или никогда не курил. ИГХ-тестирование выполняется для запрограммированного лиганда смерти 1 (PD-L1) для всех пациентов с неплоскоклеточным или плоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого.

- **Стимуляция под влиянием уратных кристаллов синтеза провоспалительных медиаторов** (циклооксигеназные и липоксигеназные метаболиты арахидоновой кислоты, фосфолипаза A2, ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО, ИЛ-6, анафилатоксины, кинины и др.) фагоцитами, синовиальными клетками и другими компонентами сустава.

Image

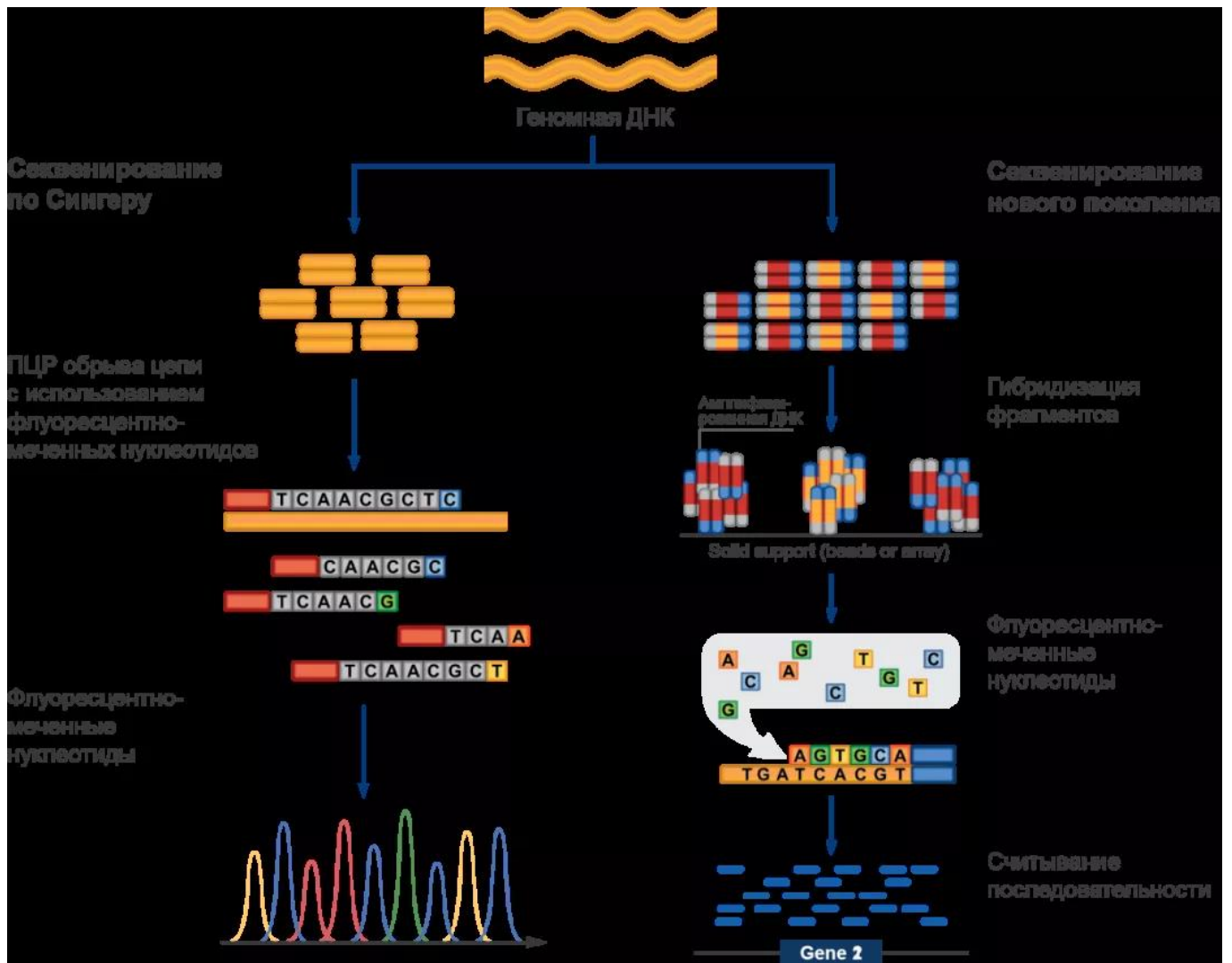
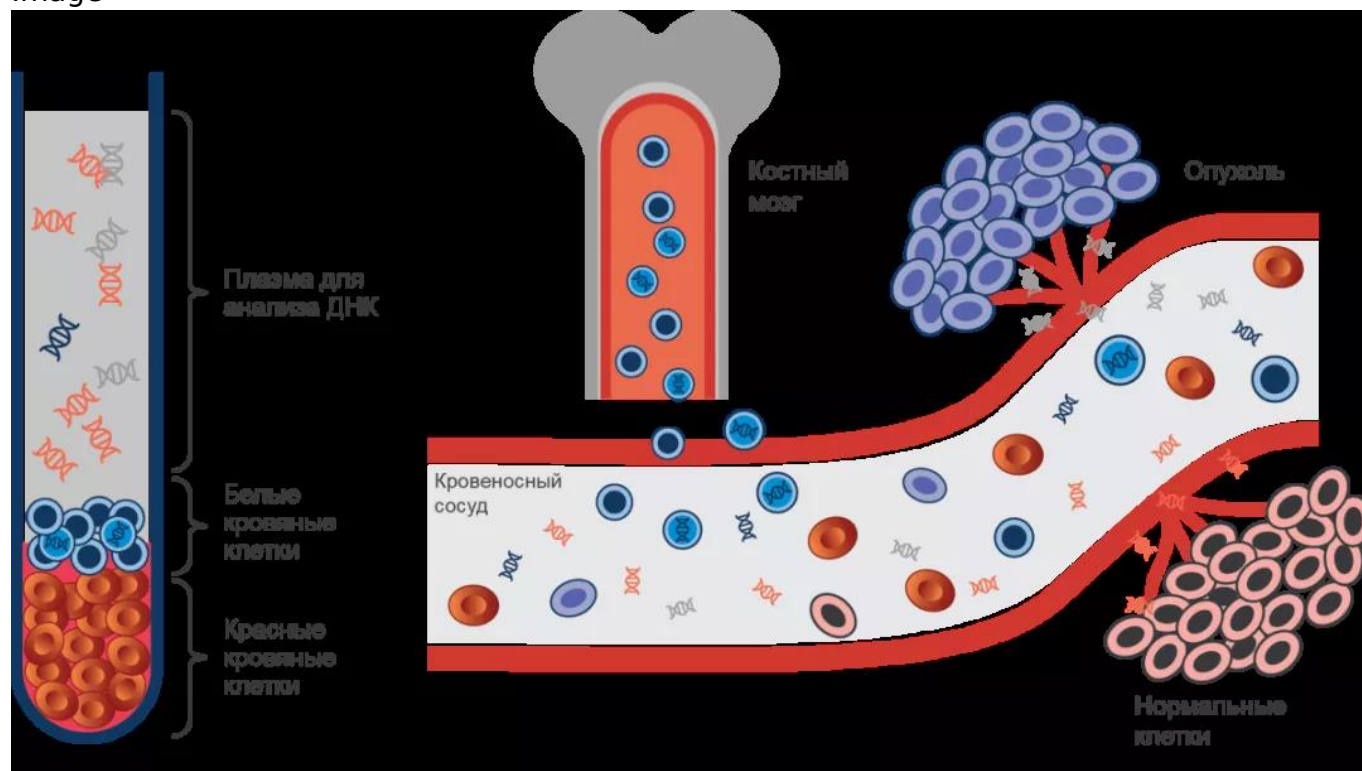


Рисунок 2. Метод секвенирования нового поколения

- **Аллель-специфическое тестирование.** Аллель-специфическое тестирование анализирует ДНК с помощью полимеразно-цепной реакции (ПЦР) на предмет заранее известной мутации и в значительной степени заменяет прямое секвенирование. Это мультиплексный тест, который, как правило, быстрее и дешевле, чем секвенирование каждого гена по отдельности. Однако может идентифицировать только известные мутации и не может использоваться для выявления новых генетических альтераций.
- **Жидкостная биопсия.** Молекулярная диагностика традиционно выполнялась на солидной опухоли. Жидкостная биопсия предоставляет возможность генотипирования менее инвазивным и менее дорогостоящим способом и дает возможность отслеживать молекулярные особенности в процессе лечения или прогнозировать рецидив после адъювантной терапии<sup>5,6</sup>. В настоящее время существует два одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) теста циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA) для пациентов с раком легкого, оба для драйверных мутаций в гене EGFR. Ограничение состоит в том, что чувствительность составляет от 60 до 80 процентов<sup>9,10</sup>. Например, в одном исследовании у 58 пациентов с EGFR-мутированным НМРЛ, которые приобрели устойчивость к ингибитору тирозинкиназы EGFR, оценивалось наличие мутации T790M в плазме. Чувствительность жидкостной биопсии к T790M составила 70 процентов<sup>9</sup>. Второе ограничение жидкостной биопсии — более высокая

вероятность получения ложноотрицательных результатов по сравнению с традиционной биопсией, учитывая небольшое и переменное количество ДНК, которое опухоли могут выделять в кровотоки (рис. 3).

Image

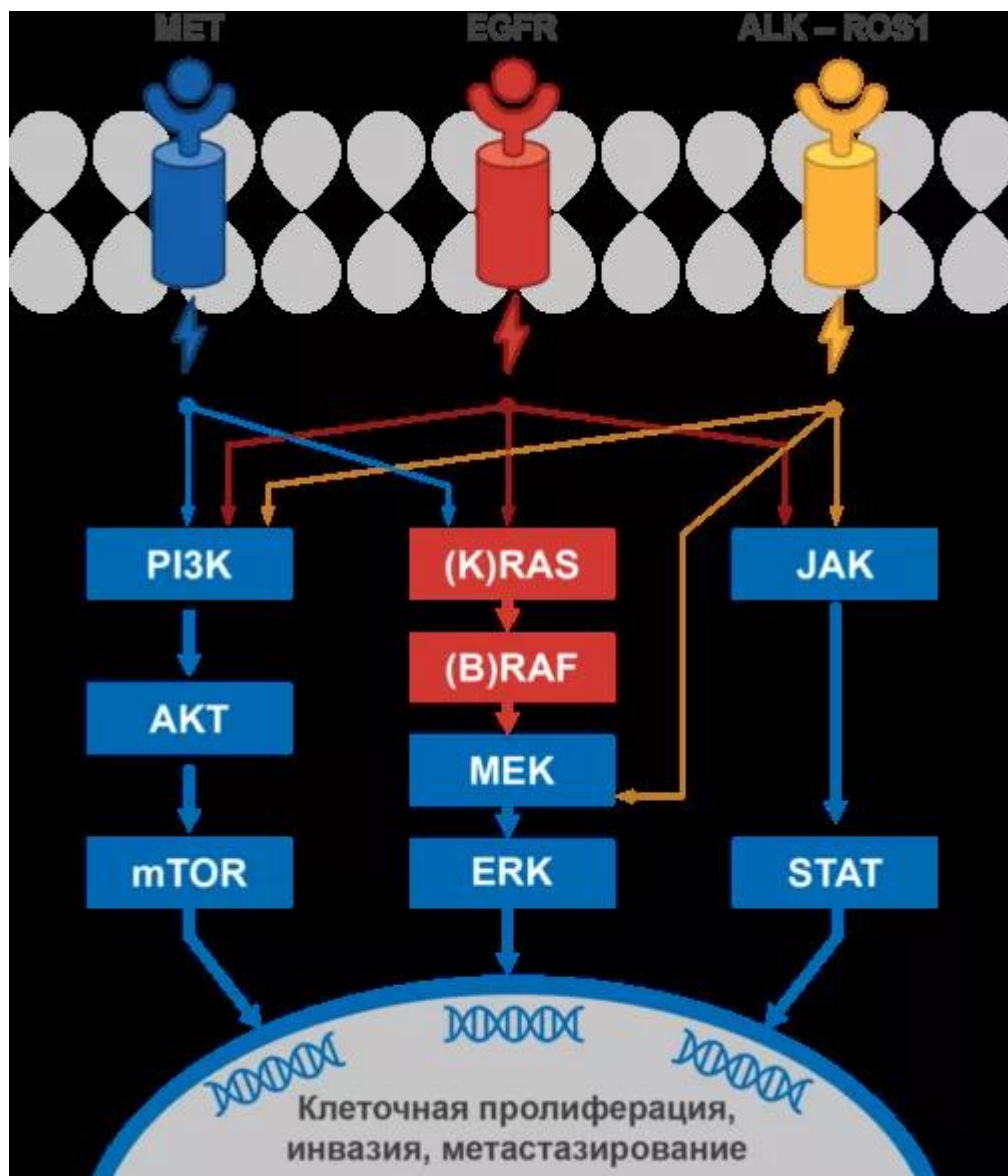


**Рисунок 3.** Метод жидкостной биопсии для определения генетических нарушений

## Мутации, определяемые при НМРЛ

При НМРЛ выделяют разнообразные генетические нарушения, которые имеют определенные молекулярные особенности, включая лигандрецепторное взаимодействие, формирование сигнального каскада и др. (рис. 4).

Image



**Рисунок 4.** Варианты генетических нарушений при НМРЛ

**Мутация в гене EGFR.** Мутации в EGFR наблюдаются примерно в 15% НМРЛ и чаще встречаются у некурящих. В азиатских популяциях частота мутаций EGFR значительно выше, до 62 процентов<sup>11</sup>. При распространенном НМРЛ наличие мутации EGFR дает более благоприятный прогноз и предсказывает чувствительность к ингибиторам тирозинкиназы (TKI) EGFR, таким как эрлотиниб, гефитиниб, афатиниб и осимертиниб. Использование TKI EGFR основано на обнаружении этих мутаций в биоптате опухоли либо в материале жидкостной биопсии<sup>12</sup>. Утвержденные Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) тесты — это тест на мутацию Cobas EGFR для общих активирующих мутаций или тест на мутацию Cobas EGFR v2 для мутации T790M; любой результат мутации EGFR, выполненный сертифицированной лабораторией, приемлем для принятия клинических решений<sup>13</sup>.

**Транслокация в гене ALK.** Транслокации с участием тирозинкиназы анапластической лимфомы (ALK) присутствуют примерно в 4% НМРЛ в США и чаще встречаются у некурящих и более молодых пациентов. Транслокации ALK определяют с помощью FISH, ИГХ или большинства панелей секвенирования следующего поколения (NGS).

При НМРЛ на поздних стадиях наличие транслокации ALK прогнозирует чувствительность к TKI ALK (например, кризотиниб, церитиниб, алектиниб), и лечение этими препаратами значительно продлевает выживаемость без прогрессирования (ВБП)<sup>37</sup>.

**Транслокация в гене ROS1.** ROS1 представляет собой рецепторную тирозинкиназу, которая действует как онкоген-драйвер в 1–2% НМРЛ из-за генетической транслокации между ROS1 и другими генами, наиболее распространенным из которых является CD74<sup>14–20</sup>. Морфологические и клинические признаки, связанные с транслокациями ROS1, включают подтип аденокарциномы, чаще характерный для никогда не куривших молодых пациентов. Транслокации ROS1 определяют с помощью FISH, а также некоторых панелей NGS. Тирозинкиназа ROS1 очень чувствительна к кризотинибу из-за высокой степени гомологии между доменами тирозинкиназы ALK и ROS<sup>14</sup>. Лечение кризотинибом одобрено FDA и рекомендовано пациентам с транслокацией ROS1, включая тех, кто прошел химиотерапию, и тех, кто не лечился ранее<sup>19</sup>.

**Мутация в гене BRAF.** BRAF является нижестоящим медиатором передачи сигналов KRAS, который активирует путь митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK). Активирующие мутации BRAF наблюдались в 1–3% случаев НМРЛ и обычно связаны с курением в анамнезе<sup>22,23</sup>.

Они могут возникать либо в положении V600 экзона 15, как в меланоме, либо вне этого домена, и обычно выявляются с помощью ПЦР или методов NGS. Для пациентов с НМРЛ с мутациями BRAF V600E, у которых выявлен прогресс опухоли на химиотерапии, а также при отсутствии предшествующей терапии, может быть назначена комбинация дабрафениба и траметиниба, получившая одобрение для клинического применения. Ингибирование BRAF с помощью одиночных пероральных низкомолекулярных TKI (например, вемурафениб, дабрафениб) оказалось менее эффективной стратегией лечения прогрессирующего НМРЛ с наличием мутации в гене BRAF V600, по сравнению с комбинацией дабрафениба и траметиниба<sup>31–33</sup>.

В случае выявления других онкогенных драйверных мутаций при НМРЛ при отсутствии к ним препаратов направленного действия, зарегистрированных на территории РФ, в клинической практике возможно использование альтернативных опций лекарственной терапии<sup>33–36</sup>. Если опухоль экспрессирует PD-L1, назначают иммунотерапию<sup>33–36</sup>. Если химиотерапия уже проводилась, доступные варианты следующей линии включают таргетную терапию или иммунотерапию.

## Список литературы

1. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet* 2016; 387:1415.
2. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol* 2013; 8:823.
3. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137:828.
4. Leighl NB, Rekhtman N, Biermann WA, et al. Molecular testing for selection of patients with lung cancer for epidermal growth factor receptor and anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the study of lung

- cancer/association for molecular pathology guideline. *J Clin Oncol* 2014; 32:3673.
5. Abbosh C, Birkbak NJ, Wilson GA, et al. Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution. *Nature* 2017; 545:446.
  6. Jamal-Hanjani M, Wilson GA, McGranahan N, et al. Tracking the Evolution of Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376:2109.
  7. Haber DA, Velculescu VE. Blood-based analyses of cancer: circulating tumor cells and circulating tumor DNA. *Cancer Discov* 2014; 4:650.
  8. Oxnard GR, Paweletz CP, Sholl LM. Genomic Analysis of Plasma Cell-Free DNA in Patients With Cancer. *JAMA Oncol* 2016.
  9. Oxnard GR, Thress KS, Alden RS, et al. Association Between Plasma Genotyping and Outcomes of Treatment With Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34:3375.
  10. Sacher AG, Paweletz C, Dahlberg SE, et al. Prospective Validation of Rapid Plasma Genotyping for the Detection of EGFR and KRAS Mutations in Advanced Lung Cancer. *JAMA Oncol* 2016; 2:1014.
  11. Shi Y, Au JS, Thongprasert S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *J Thorac Oncol* 2014; 9:154.
  12. Merker JD, Oxnard GR, Compton C, et al. Circulating Tumor DNA Analysis in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists Joint Review. *J Clin Oncol* 2018; ;JCO2017768671.
  13. <http://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/invitrodiagnostics/ucm301431.htm> (Accessed on January 17, 2017).
  14. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol* 2012; 30:863.
  15. Rimkunas VM, Crosby KE, Li D, et al. Analysis of receptor tyrosine kinase ROS1-positive tumors in non-small cell lung cancer: identification of a FIG-ROS1 fusion. *Clin Cancer Res* 2012; 18:4449.
  16. Chin LP, Soo RA, Soong R, Ou SH. Targeting ROS1 with anaplastic lymphoma kinase inhibitors: a promising therapeutic strategy for a newly defined molecular subset of non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012; 7:1625.
  17. Lovly CM, Horn L, Pao W. ROS1 Fusions in Non-Small Cell Lung Cancer. *My Cancer Genome* <https://www.mycancergenome.org/content/disease/lung-cancer/ros1/67/> (Updated March 25). 2016.
  18. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371:1963.
  19. Mazières J, Zalcman G, Crinò L, et al. Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol* 2015; 33:992.
  20. Lim SM, Kim HR, Lee JS, et al. Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. *J Clin Oncol* 2017; 35:2613.
  21. Drilon A, Somwar R, Wagner JP, et al. A Novel Crizotinib-Resistant Solvent-Front Mutation Responsive to Cabozantinib Therapy in a Patient with ROS1-Rearranged Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2016; 22:2351.
  22. Paik PK, Arcila ME, Fara M, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol* 2011; 29:2046.
  23. Kinno T, Tsuta K, Shiraishi K, et al. Clinicopathological features of nonsmall cell lung carcinomas with BRAF mutations. *Ann Oncol* 2014; 25:138.
  24. Litvak AM, Paik PK, Woo KM, et al. Clinical characteristics and course of 63 patients with BRAF mutant lung cancers. *J Thorac Oncol* 2014; 9:1669.

25. Villaruz LC, Socinski MA, Abberbock S, et al. Clinicopathologic features and outcomes of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations in the Lung Cancer Mutation Consortium. *Cancer* 2015; 121:448.
26. Planchard D, Kim TM, Mazieres J, et al. Dabrafenib in patients with BRAF V600-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A multicenter, open-label, phase II trial (BRF113928). *Ann Oncol* 2014; 25:1.
27. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med* 2015; 373:726.
28. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18:2354.
29. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18:2095.
30. Planchard D, Kim TM, Mazieres J, et al. Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:642.
31. Planchard D, Besse B, Groen HJ, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:984.
32. Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. An open-label phase II trial of dabrafenib (D) in combination with trametinib (T) in patients (pts) with previously treated BRAF V600E-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC; BRF113928). *J Clin Oncol* 2016; 34S: ASCO #107.
33. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:1307.
34. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:1627.
35. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387:1837.
36. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387:1540.
37. Ly AC, Olin JL, Smith MB. *Am J Health Syst Pharm*. 2018 Apr 15;75(8):515-522.

451369/TAB/WEB/052024/1

---

## Теги

- Онкология

---

## Source URL:

<https://www.pro.novartis.ru/therapeutic-areas/oncology/lungcancer/information/molekulya-rno-geneticheskaya-diagnostika-nmrl>