

Современная модель молекулярной классификации НМРЛ

Колесникова Елена Александровна

Заведующая молекулярно-генетической лабораторией объединенного патологоанатомического отделения ГБУЗ НО «НОКОД», Нижний Новгород

Стремительное развитие молекулярной биологии предопределило появление современных высокотехнологичных методов диагностики, позволяющих получить информацию о широком спектре генетических альтераций опухолевой ткани больных, в том числе и немелкоклеточным (неплоскоклеточным) раком легкого (НМРЛ). Параллельно идет активная разработка фармацевтических препаратов, направленных на подавление конкретных молекулярных мишеней. Революция в лекарственном лечении НМРЛ произошла в 2004 г. после оценки эффективности первых ингибиторов активирующих мутаций в тирозинкиназном домене рецептора эпидермального фактора роста *EGFR* [1].

Все последующие открытия значимых драйверных событий, имеющих сильный трансформирующий потенциал, привели к тому, что на сегодняшний день НМРЛ является одним из самых таргетируемых злокачественных новообразований (ЗНО). Современная парадигма лекарственного лечения НМРЛ стала рассматриваться исключительно в аспекте молекулярно-направленной терапии на основе выявления лишь одного генетического события [1]. Накопление информации о молекулярном портрете пациентов с НМРЛ в нижегородской области показало, что есть два наиболее часто встречающихся молекулярных подтипа НМРЛ, а именно *EGFR* и *KRAS* мутированные опухоли, которые составляют 21,6% и 18,8% соответственно (рис.1).

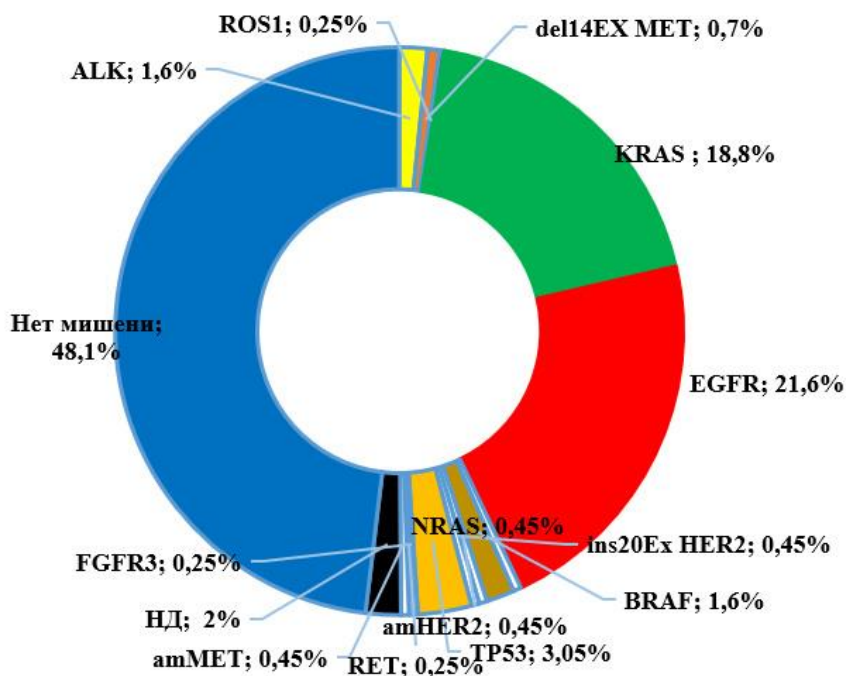


Рисунок 1. Молекулярно-генетический портрет нижегородского пациента с НМРЛ (неплоскоклеточным), данные 2023 года. n=458/238. Данные НОКОД.

Другими не менее важными генетическими альтерациями, подразделяющими гистологический тип НМРЛ на отдельные молекулярные подтипы, являются мутации в генах *BRAF*, *ERBB2*, *MET* перестройки в генах *ALK*, *ROS1*, *RET*, *NTRK*, а также амплификации генов *ERBB2* и *MET*. Все перечисленные онкогены являются уникальными прогностическими и предиктивными маркерами при НМРЛ [1,2]. Несмотря на достоверные успехи таргетной терапии при НМРЛ, в каждой из молекулярных подгрупп наблюдается клиническая гетерогенность, которая не вписывается в модель единственного онкогенного фактора. В каждой из подгрупп имеются пациенты как с высокой частотой объективных ответов, так и с первичной резистентностью. Исходя из этого, внимание специалистов было направлено на рассмотрение молекулярного профиля НМРЛ в аспекте всего ландшафта драйверных и сопутствующих генетических событий, присутствующих в опухолевой ткани [2]. Гетерогенность наблюдается внутри молекулярных подгрупп, деля их на еще более мелкие подтипы, имеющие совершенно разные эволюционные паттерны. Анализ, проведенный специалистами [3], позволил установить, что достаточно часто активирующие мутации в гене *EGFR* (del 19Ex, L858R 21Ex, Ins 20Ex) сопровождаются ко-мутациями в гене *TP53* (рис.2).

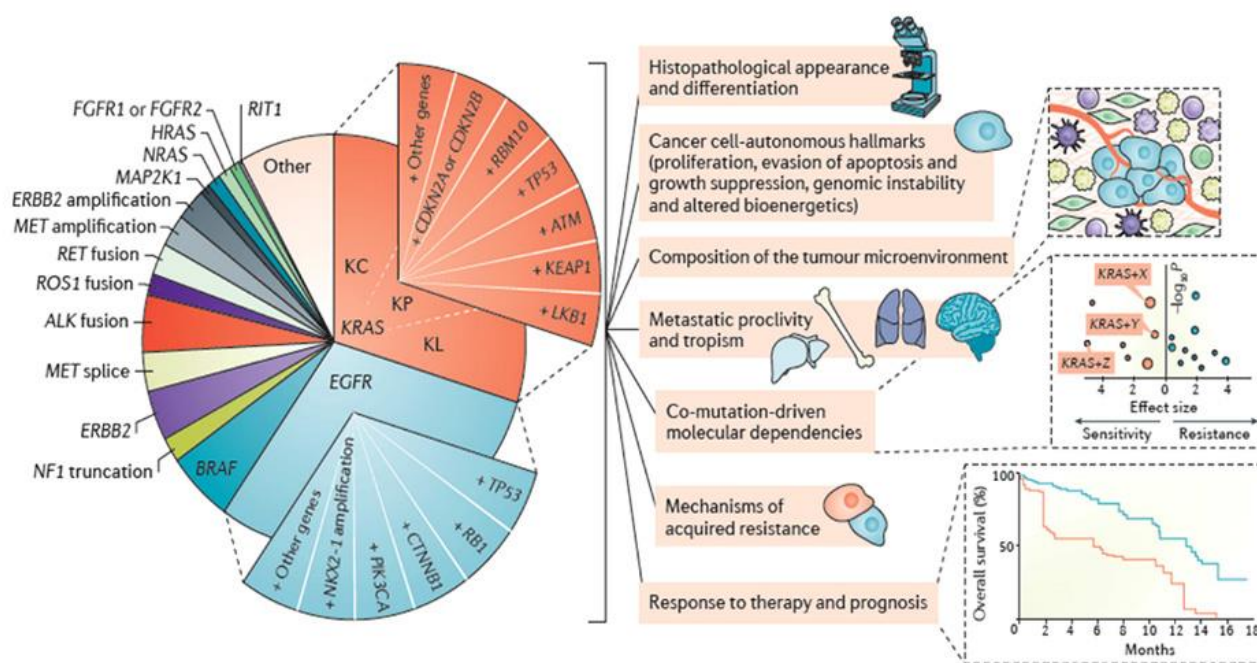


Рисунок 2. Современная модель молекулярной классификации НМРЛ [3].

Следует отметить, что альтерации в гене *TP53* при НМРЛ являются эволюционно ранним событием и чаще всего сопровождаются инактивацией обоих аллелей. Данное сочетание (активирующая мутация в гене *EGFR* и ко-мутация в гене *TP53*) имеет отрицательное прогностическое значение и является предиктором худшего ответа на ингибиторы тирозинкиназ. Результаты собственных исследований подтверждают данные, представленные в литературе.

Клинический случай №1. В январе 2023 г. у пациента К., 1971 г.р., в операционном материале с использованием метода ПЦР была выявлена одна из самых распространенных делеций в 19 экзоне гена *EGFR*. Пациент получал ИТК второго поколения, однако спустя 4 месяца после начала терапии зарегистрировано метастатическое поражение головного мозга (ГМ), проведено оперативное лечение и выполнено повторное исследование нового операционного материала на предмет определения инактивирующей мутации *T790M* в 20 экзоне гена *EGFR*. По результатам тестирования мутация *T790M* не обнаружена, обнаружен клон, несущий активирующую

мутацию, выявленную ранее. С учетом возраста пациента и наличия драйверной альтерации в гене *EGFR* было принято решение о расширенном тестировании материала метастаза в ГМ, в результате которого было подтверждено наличие делеции в 19 экзоне гена *EGFR* и ко-мутации в гене *TP53*.

Другая ситуация наблюдается при выявлении драйверной мутации *G12C* в гене *KRAS* и сопутствующей ко-мутации в гене *TP53*. Данная подгруппа НМРЛ отличается более благоприятным прогнозом и является предиктором достаточно хорошего ответа на иммунотерапию за счет большей инфильтрации Т- и НК клетками опухолевой ткани.

Сочетание альтераций в гене *KRAS*, *KEAP1* и *STK11* имеет крайне неблагоприятный прогноз и определяет устойчивость опухоли к химио-/иммуно- и таргетной терапии ингибиторами *KRAS G12C*. Недавно такой молекулярный портрет был выявлен у одного из пациентов нижегородского онкодиспансера.

Клинический случай №2. Пациент К., 1972 г.р. Первичный диагноз был установлен в январе 2024 г., проведен один курс паллиативной ПХТ по схеме: пеметрексед 500 мг/м² в 1-й день + карбоплатин АУС 5-6 в 1-й день (цикл 21 день), в марте 2024 г. пациент погиб. По результатам таргетного секвенирования выявлены патогенные варианты в генах *KRAS (c.34G>T)*, *KEAP1 (c.135_136del)* и *STK11 (c.290+1G>T)*.

Данные литературы и реальной клинической практики свидетельствуют о многообразии генетических альтераций, составляющих единый молекулярный профиль опухоли. Ко-мутации представляют собой основные детерминанты молекулярного разнообразия опухолей и влияют на механизмы первичной и приобретенной резистентности.

Начиная с 2021 года для пациентов с НМРЛ в США, а с 2022 года в Европе стала доступна таргетная терапия, направленная на опухоли с мутацией *KRAS G12C*. На сегодняшний день препарат Лумикрас® зарегистрирован в РФ и доступен в гражданском обороте и для государственных закупок. С учетом этих фактов определение мутаций в гене *KRAS* приобретает практическое значение, выявляя еще одну большую группу пациентов – кандидатов на получение молекулярно-направленной терапии. По данным литературы частота выявления мутации *KRAS G12C* при НМРЛ составляет 13%, по данным нашей лаборатории в 2023 г. мутация выявлена у 13,4% пациентов. Определение мутаций в гене *KRAS* возможно стандартным ПЦР-тестированием. Однако в эпоху доступности секвенирования нового поколения нецелесообразно ограничиваться поиском одного трансформирующего фактора, необходима комплексная оценка геномного ландшафта, а именно – спектра ключевых драйверных вариантов в сочетании с ко-мутациями, неизбежно модифицирующими опухолевое микроокружение.

С удовольствием отвечу на ваши вопросы, или, возможно, вы готовы поделиться своим опытом проведения МГТ при НМРЛ в ваших регионах: есть ли возможность направлять материал на NGS для определения полной картины генетических альтераций, учитываете ли наличие ко-мутаций при назначении лекарственной терапии, считаете ли целесообразным определение мутаций в гене *KRAS*, в частности *KRAS G12C*, для подбора пациентов на таргетную терапию?

Список литературы:

1. Степанова М.Л., Халикова Л.В., Жабина А.С., Моисеенко Ф.В. Эволюция лекарственной терапии рака легкого ингибиторами *EGFR*: новые аспекты. *Практическая онкология*. 2019; Т.2, №1, С.52-63. DOI: 10.31917/2001052.

2. Казаков А.М., Лактионов К.К., Саранцева К.А. Генетический профиль пациентов с немелкоклеточным раком легкого I-IIIА стадий. *Российский биотерапевтический журнал*. 2023; 22(1): 42-8. DOI: 10.17650/1726-9784-2023-22-1-42-48.
3. Skoulidis F, Heymach JV. Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer*. 2019; 19(9): 495-509. doi: 10.1038/s41568-019-0179-8. Epub 2019 Aug 12. PMID: 31406302; PMCID: PMC7043073.

При поддержке компании Амджен