

ВЫЯВЛЕНИЕ МУТАЦИЙ ГЕНА *EGFR* ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЁГКОГО

О.Н. Павлова, О.П. Букарева

Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, д. 89, Самара, 443099, Россия

Резюме. Рак лёгких – это один из наиболее распространённых видов онкологических заболеваний, которое встречается как у мужчин, так и у женщин. Эта опухоль занимает лидирующее место среди причин смерти от онкологии, на неё приходится 18,4% от общего числа смертей. Немелкоклеточный рак лёгких является наиболее частым типом рака лёгких, составляющим 85% всех случаев. В его рамках чаще всего встречаются аденокарцинома (30-45%) и плоскоклеточный рак (25-40%). Примерно у 20% пациентов, живущих на территории Российской Федерации и страдающих от немелкоклеточного рака лёгких, наблюдаются мутации гена *EGFR*. Сигнальные пути *EGFR* играют важную роль в развитии злокачественных опухолей. Они регулируют прогрессию клеточного цикла, влияют на апоптоз, стимулируют образование новых кровеносных сосудов и усиливают подвижность раковых клеток и их способность к метастазированию. Углубленное понимание фундаментальной биологии редких мутаций *EGFR* поможет выявить зависимости, специфичные только для этих мутаций. Это знание может быть использовано в разработке терапевтических подходов, направленных на определенные мутации *EGFR* и их влияние на разные патологии. Результаты проведенных исследований могут способствовать разработке более точных и эффективных методов лечения, которые будут специально ориентированы на конкретные мутации *EGFR* и их влияние на различные заболевания.

Ключевые слова: *EGFR*, немелкоклеточный рак лёгкого.

Конфликт интересов. Автор О.Н. Павлова является научным редактором журнала. В рецензировании данной работы участия не принимала.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Павлова О.Н., Букарева О.П. Выявление мутаций гена *EGFR* для назначения таргетных препаратов при немелкоклеточном раке лёгкого. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2024;14(1):86-90. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2024.1.CLIN.2>

DETECTION OF *EGFR* GENE MUTATIONS FOR PRESCRIPTION OF TARGETED DRUGS FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Ol'ga N. Pavlova, Ol'ga P. Bukareva

Samara State Medical University, 89, Chapaevskaya, Samara, 443099, Russia

Abstract. Lung cancer is one of the most common types of cancer that occurs in both men and women. This tumor is the leading cause of death from cancer, accounting for 18.4% of the total number of deaths. Non-small cell lung cancer is the most common type of lung cancer, accounting for 85% of all cases. Within its framework, adenocarcinoma (30-45%) and squamous cell carcinoma (25-40%) are most often found. Approximately 20% of patients living in the Russian Federation and suffering from non-small cell lung cancer have *EGFR* gene mutations. *EGFR* signaling pathways play an important role in the development of malignant tumors. They regulate cell cycle progression, influence apoptosis, stimulate the formation of new blood vessels and enhance the motility of cancer cells and their ability to metastasize. An in-depth understanding of the fundamental biology of rare *EGFR* mutations will help identify dependencies specific to these mutations. This knowledge can be used to develop therapeutic approaches targeting specific *EGFR* mutations and their impact on various pathologies. The results of these studies may help develop more precise and effective treatments that will specifically target specific *EGFR* mutations and their impact on various diseases.

Key words: *EGFR*, non-small cell lung cancer.

Competing interests. Author O.N. Pavlova is the scientific editor of the journal. She did not participate in the review of this work.

Funding. This research received no external funding.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary.

Cite as: Pavlova O.N., Bukareva O.P. Detection of *EGFR* gene mutations for prescription of targeted drugs for non-small cell lung cancer. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2024;14(1):86-90. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2024.1.CLIN.2>

За прошедшее десятилетие произошёл революционный прогресс в понимании генетики рака лёгкого и роли иммунной системы в его развитии, что привело к разработке новых лекарственных препаратов. Несмотря на эти достижения, рак лёгких остается одним из наиболее часто диагностируемых злокачественных новообразований в мире среди обоих полов (11,6 % от общего числа случаев), и он же занимает первое место среди причин смерти от онкологических заболеваний (18,4 % от общего числа смертей) [1, 2]. Наиболее распространённым типом рака лёгкого, составляющим 85 % случаев, является немелкоклеточный, среди которого чаще всего встречаются аденокарцинома (30–45 %) и плоскоклеточный рак (25–40 %) [3]. Крупноклеточный рак лёгкого составляет от 5 до 10% в структуре заболеваемости и представляет собой, как правило, слабо дифференцированную опухоль [4].

Большинство пациентов с немелкоклеточным раком лёгких в момент диагностирования уже имеют метастазы или локально распространённое заболевание, поэтому химиотерапия является основным методом лечения. Однако, несмотря на определённый прогресс, выживаемость при таком лечении обычно ограничивается всего несколькими месяцами. За последние годы перспективы в лечении немелкоклеточного рака лёгких значительно изменились. Исследования показали, что рак лёгких имеет различные молекулярные профили и различную чувствительность к различным методам лечения. Поэтому стало крайне важно определить и классифицировать молекулярные подтипы рака лёгких и разработать молекулярную диагностику для их обнаружения.

В последнее время наблюдается существенное расширение нашего понимания роли молекулярных изменений в распространённых формах немалоклеточного рака лёгких (НМРЛ). Такие открытия позволили выявить генетические изменения, определяющие характер заболевания, и разработать новые методы лечения, направленные на эти изменения, что привело к заметному улучшению выживаемости определённой группы пациентов. Мутации в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и перестройки гена киназы анапластической лимфомы (ALK) были выявлены в качестве маркеров, определяющих наиболее эффективное лечение распространённого неоперабельного немелкоклеточного рака лёгкого [4]. В настоящее время указанные генетические изменения успешно используются в клинической практике как прогностические биомаркеры. Кроме того, проводятся исследования и поиск других потенциальных прогно-

стических биомаркеров, таких как ROS1, BRAF, HER2 или MET, с целью разработки новых лекарственных препаратов, направленных на эти молекулярные изменения.

Приблизительно у 20 % пациентов, проживающих на территории Российской Федерации и страдающих от немелкоклеточного рака лёгкого, встречаются мутации гена *EGFR* [5]. Среди таких пациентов установлены территориальные различия: мутации этого гена встречается у 10–20 % больных европеоидной расы, тогда как среди больных в Азии мутации выявляются приблизительно у 50 % пациентов [6]. Установлено, что в Европе, Азиатско-Тихоокеанском регионе, Африке и Северной Америке частота мутаций *EGFR* у пациентов с аденокарциномой выше у женщин по сравнению с мужчинами, а в Бангладеше наблюдается обратная тенденция [7].

Сигнальные пути *EGFR* играют важную роль в развитии злокачественных опухолей через модуляцию прогрессии клеточного цикла, ингибирование апоптоза, индукцию ангиогенеза и усиление подвижности опухолевых клеток и метастазирования [8]. Ген *EGFR* локализован на 7p12-13 и принадлежит к семейству тирозинкиназных рецепторов клеточной мембраны, которые включают *EGFR* (ErbB1), *HER2/c-neu* (ErbB2), *HER3* (ErbB3) и *HER4* (ErbB4) рецепторы [9].

Активация *EGFR* может быть вызвана аутокринными или паракринными лигандами с различным сродством к рецепторам ErbB [10]. Белки ErbB относятся к подклассу I суперсемейства рецепторных тирозинкиназ (RTK). Все члены суперсемейства имеют общий внеклеточный лиганд-связывающий домен, трансмембранный домен и цитоплазматический белковый тирозинкиназный домен (рис. 1).

Пептидные факторы роста, связанные с *EGFR*, принадлежащие к семейству лигандов, взаимодействуют с экстрацеллюлярным доменом рецепторов ERBB. Это приводит к образованию димеров рецепторов как гомодимеров, так и гетеродимеров. Димеризация стимулирует тирозинкиназную активность, которая присуща рецепторам, и приводит к автофосфорилированию специфических тирозино-вых остатков в цитоплазматическом домене рецептора. Эти фосфорилированные остатки служат местами стыковки для сигнальных молекул, участвующих в регуляции внутриклеточных сигнальных каскадов [11], главным образом сигнального пути RAS/RAF/MAPK, который играет важную роль в регуляции клеточной пролиферации, миграции и дифференцировки, а также PI3K/AKT-пути, который контролирует клеточный цикл и антиапоптотические сигналы [12].

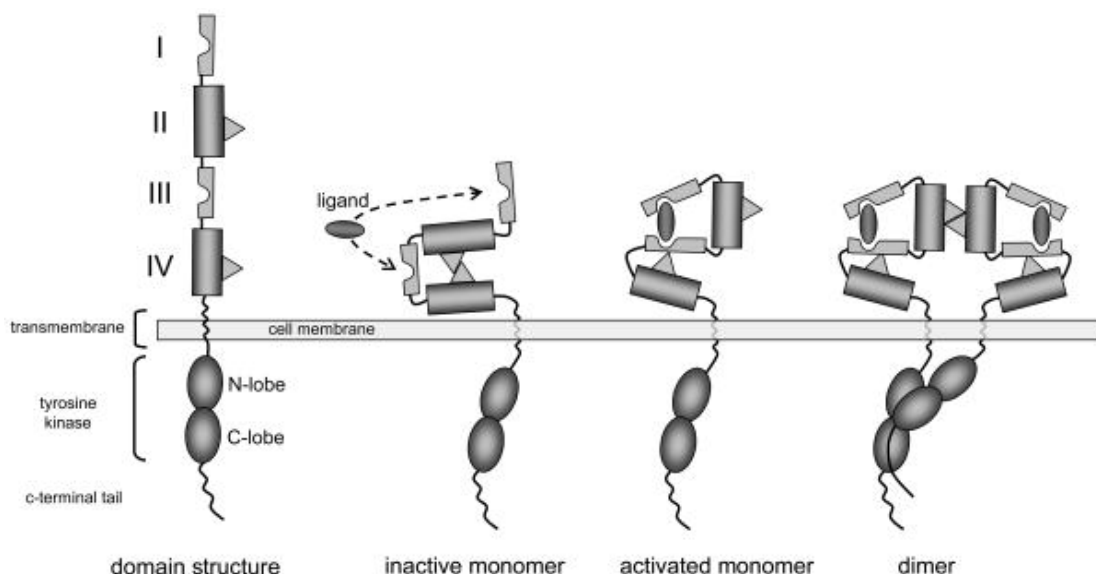


Рисунок 1. Структурная основа активации белков HER [12]

Figure 1. The structural basis of activation of HER proteins [12]

В 2004 году появились данные о том, что у некоторой части пациентов с НМРЛ имеются соматические, активирующие мутации гена *EGFR* [13]. Мутации в этом гене при раке лёгкого локализованы в четырёх экзонах, с 18 по 21, которые кодируют киназный домен [14]. Установлено более 188 мутаций в гене *EGFR*, но только две - делеция 5 аминокислот из экзона 19 и миссенс-мутация в экзоне 21, приводящая к замене аргинина на лейцин в позиции 858 (L858R) - составляют 80-90 % [15]. Эти активирующие мутации происходят в АТФ-связывающем домене, что приводит к конститутивно активному рецептору.

Существуют менее распространённые мутации гена *EGFR*, такие как G719X, L861X и инсерции в экзоне 19, которые продемонстрировали чувствительность к лекарственным препаратам, в то время как другие оказались менее чувствительными (например, инсерции в 20-м экзоне) [16].

По оценкам экспертов, несмотря на низкую частоту мутаций, но с учётом высокой распространённости рака лёгкого в целом, ежегодно более 30 000 новых диагнозов у пациентов с НМРЛ будут содержать редкие мутации *EGFR* [17].

Интерес к разработке специфического анти-EGFR лечения опухолей привёл к созданию двух классов препаратов: моноклональных антител и ингибиторов тирозинкиназы (TKIs). TKIs - это небольшие молекулы, которые конкурируют с аденозинтрифосфатом и предотвращают его связывание с внутриклеточной частью рецептора тирозинкиназы. Эти агенты вызывают регрессию опухоли путём усиления апоптоза и ингибирования клеточной пролиферации и ангиогенеза [18]. После пер-

вых клинических исследований стало ясно, что обе стратегии эффективны лишь у части пациентов с НМРЛ, что подчеркивает необходимость предварительного отбора пациентов для оптимальной терапии [19].

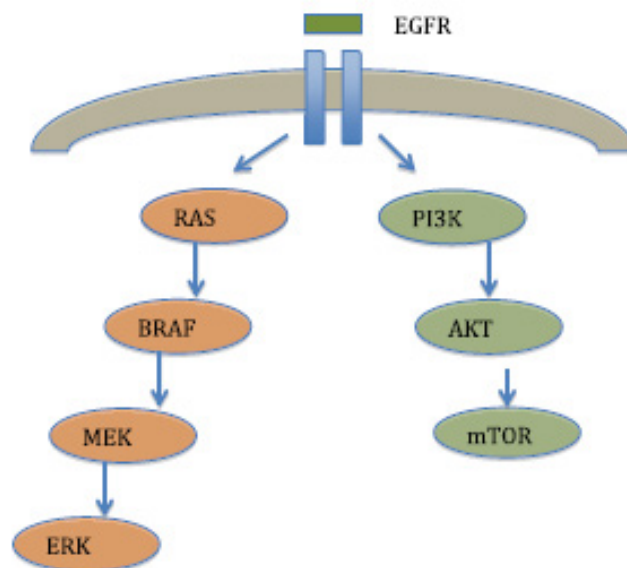


Рисунок 2. Сигнальные пути EGFR: EGRF - Epidermal Growth Factor Receptor; RAS - Rat Sarcoma Gene; BRAF - Proto-oncogene B-Raf; MEK - Mitogen-activated protein kinase; ERK - Extracellular Signal-regulated Kinase; PI3K - phosphatidylinositol 3-kinase; AKT - v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1; mTOR - Mammalian target of rapamycin [19]

Figure 2. EGFR signaling pathways: EGRF - Epidermal Growth Factor Receptor; RAS - Rat Sarcoma Gene; BRAF -Proto-oncogene B-Raf; MEK -Mitogen-activated protein kinase; ERK - Extracellular Signal-regulated Kinase; PI3K - phosphatidylinositol 3-kinase; AKT - v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1; mTOR - Mammalian target of rapamycin [19]

Проведённые исследования указывают на то, что мутации EGFR являются более эффективным индикатором чувствительности к ингибиторам тирозинкиназы EGFR. Тем не менее, имеются данные, которые свидетельствуют о том, что увеличение числа экземпляров гена EGFR связано с чувствительностью к ингибиторам тирозинкиназы опухолей, содержащих дикий тип EGFR [19].

Одним из первых ингибиторов тирозинкиназы был гефитиниб, разработанный в 2002 году. Гефитиниб – это пероральная биодоступная малая молекула, которая специфически ингибирует тирозинкиназное фосфорилирование EGFR. Клинические испытания показали, что существует значительная вариабельность ответа на гефитиниб. Хороший клинический ответ чаще всего наблюдался у некурящих женщин с аденокарциномами и у коренных японцев. Однако предсказать чувствительность к гефитинибу по уровню сверхэкспрессии EGFR, определённой с помощью иммуногистохимии или иммуноблоттинга, не удалось [20].

Афатиниб (BIBW 2992, Gilotrif®, Giotrif®) является необратимым, пан-HER ингибитором, который блокирует все члены семейства HER с тирозинкиназными свойствами (EGFR, HER2 и HER4). Это АТФ-конкурентное анилино-хиназолиновое соединение с реактивной акриламидной группой, которая необратимо связывается с остатками цистеина в киназном домене EGFR и HER2 [21]. Более того, афатиниб способен ингибировать киназную активность *in vitro* и в животных моделях, когда устойчивая мутация T790M сопутствует чувствительной мутации [21].

В настоящее время проблема первичной резистентности НМРЛ с драйверными мутациями к ингибиторам тирозинкиназ (ИТК) активно изучается, и определено множество механизмов первичной резистентности, такие как инсерция в 20 экзоне гена EGFR или амплификация гена *c-met*, приводящая к гиперэкспрессии рецептора MET и активации RAS/RAF/MEK/MAPK, PI3K/AKT и c-SRC сигнальных путей [22].

21 мая 2021 г. FDA предоставило ускоренное одобрение препарату Rybrent (amivantamab-vmjw) для лечения взрослых пациентов с местнораспространённым или метастатическим немелкоклеточным раком лёгкого, в опухоли которых обнаружены инсерции в 20 экзоне гена EGFR, и у которых была установлена прогрессия во время или после проведения химиотерапии на основе платины, участвовавших в исследовании 1 фазы CHRYSLIS (NCT02609776). В группе, в которой все пациенты получали препарат, общая частота ответов соста-

вила 40 %, медиана продолжительности ответа – 11,1 месяца, причём у 63 % пациентов продолжительность ответа составила 6 месяцев и более. На основе полученных данных препарат получил статус Breakthrough Therapy по этому показанию, а заявка – статус Priority Review. В октябре 2021 г. маркетинговая заявка, поданная в EMA, получила положительное заключение [22].

Амивантамаб – человеческое биспецифическое антитело, направленное против EGFR и мезенхимально-эпителиального фактора перехода (MET), созданное на платформе Genmab DuoBody с контролируемым обменом Fab-армами. Препарат на основе IgG1 содержит мало фукозы и в соответствующих моделях *in vivo* продемонстрировал несколько механизмов действия, включая антителизависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC), снижение активности рецепторов и тромбоцитоз [23].

Таким образом, необходимы дальнейшие молекулярно-генетические исследования для лучшего понимания патогенеза НМРЛ и эффективный подход к дотестовому генетическому консультированию пациентов. Углублённое понимание фундаментальной биологии различных редких мутаций EGFR поможет выявить зависимости, специфичные только для этих мутаций. Это знание может быть использовано в терапевтических целях при различных заболеваниях. Результаты таких исследований могут способствовать разработке более точных и эффективных лечебных подходов, специально направленных на определённые мутации EGFR и их влияние на различные патологии.

Компания «ДНК-технология» разработала набор реагентов «EGFR 8», который предназначен для определения соматических мутаций в гене EGFR (делеций и инсерций в 19 экзоне, инсерций в 20 экзоне, мутаций L858R, T790M, L861Q, S768I и G719X) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени в препаратах ДНК.

Компания «ТестГен» разработала ряд наборов реагентов, которые можно использовать при обследовании пациентов с диагнозом немелкоклеточный рак лёгкого для выявления мутаций гена EGFR (g719x, s768i, t790m, l858r, l861q, делеций в 19 экзоне, инсерций в 20 экзоне) с целью определения показаний к таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы EGFR и мониторинга ответа на них для оперативного изменения программы лечения пациента.

Литература [References]

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 85 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Мазуренко Н.Н., Цыганова И.В., Гагарин И.М., Чуев Ю.В., Мочальникова В.В., Коломейцева А.А., Горбунова В.А. Мутации EGFR и KRAS, важные для таргетной терапии немелкоклеточного рака легких. *Молекулярная медицина*. 2013;6. Mazurenko N.N., Tsyganova I.V., Gagarin I.M., Chuev Yu.V., Mochalnikova V.V., Kolomeitseva A.A., Gorbunova V.A. EGFR and KRAS mutations important for targeted therapy of non-small cell lung cancer. *Molecular medicine*. 2013;6. (In Russ). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mutatsii-egfr-i-kras-vazhnye-dlya-targetnoy-terapii-nemelkokletochnogo-raka-legkih>.
- Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2019 Aug. 94(8):1623-1640. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.013>. PMID: 31378236.
- Моисеенко В.М., Проценко С.А., Семенов И.И. и др. Применение Ирессы (гефитиниба) в качестве терапии первой линии для лечения неоперабельных аденокарцином лёгкого, содержащих мутацию в гене EGFR. *Современная онкология*. 2010;12(1):74-80. Moiseenko V.M., Protsenko S.A., Semenov I.I., etc. The use of Iressa (gefitinib) as a first-line therapy for the treatment of inoperable lung adenocarcinomas containing a mutation in the EGFR gene. *Modern oncology*. 2010;12(1):74-80. (In Russ).
- Shi Y 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(2):154-162.
- Огнерубов Н.А., Сычев В.Д., Козлова Н.А., Чанг В.Л. Молекулярно-генетический портрет немелкоклеточного рака легких в Тамбовской области: региональный опыт. *Современная онкология*. 2020;22(3):88-93. Ognerubov N.A., Sychev V.D., Kozlova N.A., Chang V.L. Molecular genetic portrait of non-small cell lung cancer in the Tambov region: regional experience. *Modern oncology*. 2020;22(3):88-93. (In Russ). <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.3.200393>
- Herbst RS, Shin DM. Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor receptor-positive tumors: a new paradigm for cancer therapy. *Cancer*. 2002;94:1593-611.
- Olayioye MA, Neve RM, Lane HA, Hynes NE. The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. *EMBO J*. 2000;19:3159-67.
- Normanno N, De Luca A, Bianco C, Strizzi L, Mancino M, Maiello MR, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer. *Gene*. 2006;366:2-16.
- Sergina NV, Moasser MM. The HER family and cancer: emerging molecular mechanisms and therapeutic targets. *Trends Mol Med*. 2007;13(12):527-34. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2007.10.002>
- Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *New Engl J Med*. 2004;350:2129-39.
- Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, Horio Y, Hida T, Mori S, et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence. *J Clin Oncol*. 2005;23:2513-20.
- Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(3):169-81.
- Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(10):958-67.
- Когония Л.М., Губенко М.С., Ашхацава Т.И. Что мы знаем о молекулярно-биологических особенностях EGFR при глиобlastомах и немелкоклеточном раке легких? *Медицинский совет*. 2022;16(9):126-130. Kogonia L.M., Gubenko M.S., Ashkhatsava T.I. What do we know about the molecular biological features of EGFR in glioblastomas and non-small cell lung cancer? *Medical advice*. 2022;16(9):126-130. (In Russ). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-126-130>
- Carcereny E, Morán T, Capdevila L, et al. The epidermal growth factor receptor (EGFR) in lung cancer. *Transl Respir Med*. 2015;3(1). <https://doi.org/10.1186/s40247-015-0013-z>
- Cappuzzo F, Camidge DR, Varella-Garcia M. Is FISH floating or still swimming in the lung cancer ocean? *Ann Oncol* 2011;22(3):493-99
- Li D, Ambrogio L, Shimamura T, Kubo S, Takahashi M, Chirieac LR, et al. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene*. 2008;27(34):4702-11.
- Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, Horio Y, Hida T, Mori S, et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-smallcell lung cancer with postoperative recurrence. *J. Clin. Oncol*. 2005;23:2513-2520.
- U.S. Food and Drug Administration. NDA/BLA multi-disciplinary review and evaluation: BLA 761210; RYBREVANT, amivantamab-vmjw. [accessed 2021 Nov 1].
- Neijssen J, Cardoso RMF, Chevalier KM, Wiegman L, Valerius T, Anderson GM et al. Discovery of amivantamab (JNJ-61186372), a bispecific antibody targeting EGFR and MET. *J Biol Chem*. 2021;296:100641. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100641>

Авторская справка

Павлова Ольга Николаевна

Д-р биол. наук, доцент, заведующая кафедрой физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф, Самарский государственный медицинский университет.

ORCID 0000-0002-8055-1958

Вклад автора: разработка концепции исследования, анализ данных литературы.

Букарева Ольга Петровна

Врач-онколог, ассистент кафедры физиологии с курсом безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф Самарский государственный медицинский университет.

Вклад автора: подготовка текста работы, анализ данных литературы.

Author's reference

Ol'ga N. Pavlova

Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of the Department of Physiology with the course of Life Safety and Disaster Medicine, Samara State Medical University.

ORCID 0000-0002-8055-1958

Author's contribution: analysis of literature data, development of the research concept.

Ol'ga P. Bukareva

Oncologist, assistant at the Department of Physiology with a course in life safety and Disaster Medicine Samara State Medical University.

Author's contribution: preparation of the text of the work, analysis of literature data.