Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Зав. Кафедрой: д.м.н. профессор Зуков Руслан Александрович

**Реферат**

Тема: Таргетная терапия НМРЛ

Проверил: Руководитель ординатуры, к.м.н. доцент Гаврилюк Дмитрий Владимирович

Выполнила: Клинический ординатор 2 года обучения

По специальности 31.08.57 Онкология Кривенченко Елена Алексеевна

Красноярск ,2023г

**Содержание**

Введение

Теоретическое обоснование таргетной терапии рака легких

Молекулярно-генетические изменения при НМРЛ и их клиническое значение

Заключение

Список литературы

**Теоретическое обоснование таргетной терапии рака легких**

Большинство биомаркеров, определяющих эффективность таргетной терапии немелкоклеточного рака легких, представляют собой геномные аномалии, которые носят название драйверных мутаций (мутация – «водитель»). Драйверные мутации присутствуют в раковых клетках и затрагивают гены, кодирующие синтез протеинов, чье присутствие в клетке является обязательным условием для ее роста и выживания. В клетках НМРЛ был также идентифицирован ряд других мутаций, не играющих значимой роли в поддержании онкогенного фенотипа, и эти мутации получили название вторичных, или мутаций- «пассажиров».

Драйверные мутации отсутствуют в других клетках организма (нераковых) и, как правило, эксклюзивны: в клетках опухоли присутствует только одна разновидность драйверной мутации. Драйверные мутации носят характер трансформативных, то есть выступают инициаторами малигнизации нормальной клетки. Кроме того, драйверные мутации играют роль своеобразного биологического «выключателя»: они закрепляют раковый фенотип клетки, исключая ее из процессов биологической регуляции. Таким образом, драйверные мутации могут рассматриваться как надежные биомаркеры в рамках селекции кандидатов для назначения таргетной терапии. Более того, драйверная мутация представляет собой идеальную мишень для таргетных препаратов, поскольку выживаемость раковой клетки напрямую зависит от активности драйверной мутации, «выключившей» другие механизмы биологической регуляции. Иными словами, драйверная мутация, обеспечивающая выживание раковой клетки, в то же время является ее ахиллесовой пятой.

При НМРЛ и других раковых опухолях идентификация драйверных мутаций у конкретного пациента и, соответственно, назначение адекватной таргетной терапии оптимизируют терапевтический эффект, а также в большинстве случаев позволяют добиться снижения токсичности. Идентификация драйверных мутаций может и должна рассматриваться как неотъемлемая часть процесса диагностики у пациентов с немелкоклеточным раком легких. На основании полученных результатов можно вынести обоснованное заключение о назначении пациенту стандартной химиотерапии (при отсутствии драйверных мутаций) или таргетной терапии.

**Введение**

Рак легкого (РЛ) является самым распространенным онкологическим заболеванием в мире и наиболее частой причиной смерти от злокачественных новообразований. Исследования последнего десятилетия выявили значительное число молекулярных событий, приводящих к возникновению и развитию немелкоклеточного РЛ (НМРЛ). Идентифицированы молекулярные профили различных гистологических типов НМРЛ у курильщиков и никогда не куривших людей, включающие дифференциальную экспрессию генов и их мутантный статус. При аденокарциноме легкого наибольшее клиническое значение имеет активация онкогенов EGFR, KRAS, BRAF, NRAS, HER2, C-MET, PI3K, MEK1 за счет мутаций и генов EML4-ALK, ROS1, RET за счет транслокаций. Нарушения в этих генах рассматриваются как драйверные, запускающие канцерогенез; мутация хотя бы в одном из них найдена в 60% опухолей. Именно белковые продукты этих генов чаще всего являются мишенью для индивидуализированной таргетной терапии. EGFR – наиболее важный маркер аденокарциномы легкого, при этом частота мутаций EGFR зависит от расовой принадлежности, статуса курения и пола пациента. Наибольшее применение получили тирозинкиназные ингибиторы EGFR (эрлотиниб, гефитиниб, афатиниб), EML4-ALK, c-MET, ROS1 (кризитиниб) у пациентов с мутациями указанных генов. Гены, вовлеченные в канцерогенез плоскоклеточного РЛ, изучены в меньшей степени, наибольшее клиническое значение может иметь активация генов FGFR1, PI3K, DDR2, SOX. Число потенциальных мишеней для терапии постоянно растет в связи с развитием технологий, что открывает новые механизмы канцерогенеза. В будущем изучение молекулярно-генетических маркеров позволит проводить эффективную индивидуализированную терапию пациентов с различными типами РЛ.

**Молекулярно-генетические изменения при НМРЛ и их клиническое значение.**

**Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR**), также известный как HER1, или ErbB1, относится к подсемейству тирозинкиназных рецепторов. Нарушения в гене EGFR вызывают активацию сигнальных путей Ras/Raf/Mek/Mapk и PI3K/Akt/mTOR, что приводит к пролиферации опухолевых клеток, инвазивному росту, метастазированию и стимуляции опухолевого неоангиогенеза. Мутации в гене EGFR встречаются в 15–40% случаев НМРЛ и характерны для аденокарцином, чаще встречаются в азиатской популяции, среди женщин, некурящих]. 18–21-я экзоны гена EGFR кодируют тирозинкиназный домен рецептора, и мутации в этих регионах определяют чувствительность к терапии низкомолекулярными ингибиторами EGFR.

К наиболее распространенным мутациям относятся делеции в 19-й экзоне и мутация p.L858R в 21-й экзоне гена EGFR, реже встречаются мутации в 18-й и 20-й экзонах этого гена .

В настоящее время существует шесть одобренных FDA ИТК EGFR. Все препараты, кроме моберцертиниба (ExkivityTM), который одобрен для инсерционных мутаций экзона 20 EGFR, одобрены для делеции экзона 19 EGFR и замещающих мутаций экзона 21 (L858R). Афатиниб (Gilotrif®) и осимертиниб (Tagrisso®) также имеют дополнительные показания:

* **Афатиниб (Гилотриф®):** одобрен для лечения первой линиипациентов с метастатическим НМРЛ, опухоли которых имеют нерезистентные мутации EGFR, обнаруженные с помощью одобренного FDA теста. (Наиболее распространенными из них являются делеция экзона 19 и замена экзона 21 (L858R). Более редкими мутациями являются S768L, L861Q и G719X.)
* **Дакомитиниб (Визимпро®):** Одобрен для терапии первой линии у пациентов с метастатическим НМРЛ, опухоли которых имеют делеции экзона 19 EGFR или замещающие мутации экзона 21 (L858R), обнаруженные с помощью теста, одобренного FDA.
* **Эрлотиниб (Тарцева®):** Одобрен для лечения пациентов с EGFR-положительным метастатическим НМРЛ. Сюда входят пациенты, опухоли которых имеют делеции экзона 19 EGFR или замещающие мутации экзона 21 (L858R), обнаруженные с помощью теста, одобренного FDA, которые получают лечение первой линии или поддерживающую терапию ., или лечение второй или последующей линии после прогрессирования по крайней мере после одного предшествующего режима химиотерапии. Эрлотиниб (Тарцева®) также одобрен в комбинации с рамуцирумабом (Сирамза®), ингибитором ангиогенеза, для лечения первой линии метастатического НМРЛ с делециями экзона 19 EGFR или замещенными мутациями экзона 21 (L858R).
* **Гефитиниб (Iressa®):** Одобрен для лечения первой линии пациентов с метастатическим НМРЛ, опухоли которых имеют делеции экзона 19 EGFR или замещающие мутации экзона 21 (L858R), обнаруженные с помощью теста, одобренного FDA.
* **Моберцертиниб (Exkivity TM):** Одобрен для лечения взрослых пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ с инсерционной мутацией экзона 20 EGFR, выявленным с помощью теста, одобренного FDA, и которые ранее получали химиотерапию на основе препаратов платины.
* **Осимертиниб (Tagrisso®):** Одобрен для лечения первой линии пациентов с метастатическим НМРЛ, опухоли которых имеют делеции экзона 19 EGFR или замещающие мутации экзона 21 (L858R), обнаруженные с помощью теста, одобренного FDA. Он также одобрен для лечения второй линии пациентов с метастатическим НМРЛ, опухоли которых являются EGFR T790M-позитивными, что подтверждается одобренным FDA тестом, и чье заболевание прогрессирует во время или после терапии EGFR TKI.

**Ген ALK** кодирует одноименную тирозиновую киназу. 5–10% случаев аденокарцином легкого имеют транслокацию и/или химерный ген EML4-ALK. Химерный ген образуется при инверсии в коротком плече 2-й хромосомы, которая соединяет экзоны 1–14-го гена EML4 с экзонами 20–29-го гена ALK [19]. Это приводит к постоянной активации сигнального пути ALK, который в конечном счете активирует ключевые регуляторы клеточного деления, такие как MAP-киназу и PI3K. Перестройки гена ALK практически никогда не сочетаются с мутациями в генах EGFR и KRAS и характерны для пациентов молодого возраста, некурящих и аденокарцином. Критерием к назначению ингибиторов ALK является ALK-позитивный статус опухоли.

В настоящее время существует пять TKI ALK, одобренных FDA:

* Алектиниб (Алеценза ®).
* Бригатиниб (Аланбриг® )
* Церитиниб (Zykadia® )
* Кризотиниб (Ксалкори ® )
* Лорлатиниб (Lorbrena ® )

**ROS1** – интегральный мембранный белок I типа, кодируемый геном ROS1, обладающий тирозинкиназной активностью. Недавние исследования выявили наличие перестройки гена ROS1, а также некоторые химерные варианты этого гена для пациентов с НМРЛ. Частота этих изменений невелика и составляет 1,5–2,0%. Около 1−2% пациентов с НМРЛ в США и 2−3% в Восточной Азии имеют опухоли с мутацией ROS1. Опухоли ROS1 чаще встречаются у более молодых пациентов (средний возраст на момент постановки диагноза 50 лет), женщин, никогда не куривших и больных аденокарциномой легкого.

В настоящее время существует два TKI ROS1, одобренных FDA:

* **Кризотиниб (Ксалкори)**
* **Энтректиниб (Розлитрек**

**Мутации RAS**

RAS – общее название группы онкогенов, идентифицированных в процессе изучения ретровирусов, индуцирующих развитие саркомы у крыс (RAS –от rat sarcoma).Геном человека содержит гомологи: KRAS, NRAS и HRAS. RAS протеины относятся к семейству мембранносвязанных ГТФаз и выполняют роль медиатора в процессах MAP-киназного и PI3K каскадов, контролирующих процессы клеточной пролиферации и апоптоза. Онкогенные мутации RAS представляют собой точечные замены в кодонах 12 и 13 (миссенс-мутации) и проявляются в виде постоянной активности RAS-протеинов. Активизирующие KRAS мутации наблюдаются у 20-25% пациентов с немелкоклеточной аденокарциномой и превалируют у курильщиков. NRAS гомологичны KRAS, встречаются примерно у 1% пациентов с НМРЛ, преимущественно у курильщиков. Клиническое значение NRAS в настоящее время не установлено, таргетной терапии не разработано. Мутации KRAS оказывают незначительное влияние на прогноз выживаемости. Ранее считалось, что они ассоциируются с неблагоприятным прогнозом. Наиболее широкомасштабное исследование в данной области заключалось в ретроспективном анализе статистических данных, собранных в 4 группах пациентов с немелкоклеточным раком легких общей численностью 1543 человека. Все пациенты получали адъювантную химиотерапию после резекции легкого, у 300 из них были идентифицированы мутации KRAS. Статистически значимых отличий в показателях выживаемости зафиксировано не было. При анализе данных, собранных в группе пациентов с 4 стадией НМРЛ, отмечалась тенденция к ухудшению прогноза при наличии KRAS. Однако изза гетерогенности контрольной группы, в состав которой входили также пациенты с EFGR мутациями (более прогностически благоприятными), вынести однозначное заключение о влиянии KRAS на выживаемость не представляется возможным. Многочисленные попытки выделить специфические ингибиторы RAS не увенчались успехом.

 В настоящее время исследуется возможность воздействия на эффекторы активированных KRAS: **Ингибитор MEK – селуметиниб**. У пациентов с KRAS мутациями, получавших лечение доцетакселом, в группе, получавшей комбинированную терапию доцетаксел и селуметиниб, было зарегистрировано повышение показателей выживаемости, как общей, так и беспрогрессивной. Вместе с тем, комбинированная терапия сопровождалась более выраженными токсическими побочными эффектами: субфебрильной нейтропенией, диареей, тошнотой, рвотой, сыпью. Преклинические исследования на генетически модифицированных лабораторных мышах продемонстрировали, что опухоли, содержащие исключительно KRAS мутации, в большей степени восприимчивы к комбинированной терапии доцетакселом и селуметинибом. В то же время, сочетание KRAS и p53 характеризуется умеренной сенситивностью, а KRAS и LBK1 – резистентностью. По-видимому, эффективность терапии в данном случае определяется наличием комплекса мутаций-«пассажиров»; **Ингибитор MEK – траметиниб.** Положительный эффект терапии траметинибом зафиксирован в группе пациентов с НМРЛ, однако убедительного доказательства его связи с наличием мутаций KRAS получить не удалось.

**Ген BRAF** кодирует одноименную серин/треониновую протеинкиназу и функционирует в сигнальном каскаде ниже RAS. Мутации гена BRAF встречаются примерно в 1–3% НМРЛ [31]. Примерно в 50% случаев это мутация V600E, однако встречаются другие мутации, например G468A и L596V. В отличие от EGFR, ALK, ROS1 мутации в гене BRAF характерны для курильщиков. **Дабрафениб** – ингибитор BRAF, который в настоящее время проходит II фазу клинических испытаний на пациентах с распространенным НМРЛ (в качестве монотерапии и в сочетании с траметинибом) .

**HER2 (ErbB-2)** — мембранный белок, тирозиновая протеинкиназа семейства рецепторов ErbB. Известно, что амплификация гена HER2 характерна для инвазивного рака молочной железы. Однако амплификация этого гена также встречается примерно в 4% НМРЛ . Согласно данным других исследований 1–2% НМРЛ, обнаружены мутации в 20-й экзоне гена HER2, характерные для женщин, некурящих и аденокарцином легкого . Показано, что анти-HER2-терапия пациентов с НМРЛ, имеющих амплификацию гена HER2, неэффективна.

Проводятся следующие клинические испытания (II фаза) :

* трастузумаб в сочетании с химиотерапией пациентов с НМРЛ и мутациями в гене HER2;
* нератиниб – низкомолекулярный ингибитор HER2 в качестве монотерапии, а также в сочетании с темсиролимусом (ингибитор mTOR) в группе пациентов с НМРЛ и мутациями в гене HER2.

**Ген PIK3CA** кодирует каталитическую субъединицу, участвующую в процессах фосфорилирования ATФ, является участником сигнального пути PI3K/Akt/mTOR. Мутации в гене PIK3CA встречаются примерно в 15% плоскоклеточных раков легкого и 2% аденокарцином, а в настоящее время служат также объектом клинических исследований (ингибиторы PIK3CA – BKM120, GDC-0941) [18, 36]. Сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR играет важную роль в пролиферации клеток, синтезе белков и ангиогенезе. Основным фактором, лимитирующим активность данного пути, является ген PTEN, ключевой ген – супрессор опухолевого роста, мутации в котором встречаются примерно в 10% плоскоклеточных раков легкого. Делеции, или инактивирующие, мутации в гене PTEN приводят к усилению экспрессии гена PI3KCA, что активирует сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR. Инактивация гена PTEN является маркером неблагоприятного прогноза для пациентов с НМРЛ [37].

**c-Met** – протоонкоген, который кодирует белок MET, обладающий тирозинкиназной активностью. Активация MET при НМРЛ коррелирует с неблагоприятным прогнозом: активным опухолевым ростом, стимуляцией ангиогенеза, метастазированием. Амплификация c-MET встречается среди 20–22% пациентов, получавших таргетную терапию, и всего лишь среди 4% пациентов, не получавших лечения. Амплификация и экспрессия этого гена вызывают резистентность к низкомолекулярным ингибиторам EGFR [38]. Результаты клинических испытаний по совместному применению низкомолекулярных ингибиторов EGFR и ингибиторов MET (INC280), возможно, позволят решить проблему вторичной резистентности пациентов с НМРЛ.

**FGFR1** – тирозинкиназный рецептор, лиганды которого являются членами семейства факторов роста фибробластов. Согласно исследованию J. Weiss и соавт., амплификация гена FGFR1 обнаружена примерно в 20% плоскоклеточных раков легкого [39].

Говоря о последних успехах в терапии НМРЛ, в марте 2015 г. FDA одобрило применение ниволумаба пациентами с метастатическим плоскоклеточным раком легкого при прогрессировании на фоне или после химиотерапии препаратами платины. Ниволумаб – моноклональное антитело, которое связывается с PD1-рецептором и блокирует его взаимодействие с лигандами PD-L1 и PD-L2 [40]. PD1-рецептор представляет собой рецептор суперсемейства иммуноглобулинов, который экспрессируется в норме на поверхности T- и B-лимфоцитов. Взаимодействуя с лигандами PD-L1/PD-L2, рецептор обусловливает угнетение иммунного ответа, что необходимо в ряде физиологических процессов (например, при беременности) [40]. Опухолевые клетки, экспрессируя на своей поверхности лиганды PD-L1/2, таким же способом угнетают антиопухолевый иммунный ответ, а ниволумаб «снимает» это ингибирование.

**Заключение**

Изучение молекулярно-генетических нарушений при РЛ позволяет определить молекулярные маркеры, характерные для различных гистологических типов заболевания, и разработать новые молекулярнонацеленные (таргетные) препараты, ингибирующие действие активированных онкогенов и сигнальных путей. Однако сегодня известны «драйверные гены» только для 50–60% случаев НМРЛ. Число потенциальных мишеней для терапии постоянно растет в связи с развитием технологий, что открывает новые механизмы канцерогенеза. Несомненно, все большее значение будет иметь индивидуализированная терапия НМРЛ, при этом молекулярная диагностика становится основой выбора лечебной тактики.

**Список литературы**

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 г. М., 2014. 235 с.
2. Демидова И.А., Баринов А.А., Савелов Н.А. и др. Исследование молекулярно-генетических нарушений у больных аденокарциномой легких. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. - 2012; 2: 28-34
3. Cappuzzo F., Ciuleanu T., Stelmakh L., Cicenas S., Szczesna A., Juhasz E., Esteban E., Molinier O., Brugger W., Melezinek I., Klingelschmitt G., Klughammer B., Giaccone G.; SATURN investigators. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol. 2010;11(6):521–29.
4. Lee D., Kim S.-W., Suh C., Han Y.H., Lee J.S. Phase II study of erlotinib for chemotherapy-naive patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer who are ineligible for platinum doublets. Cancer Chemother Pharmacol. 2011;67(1):35–9.
5. Sharma S.V., Bell D.W., Settleman J., Haber D.A. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. Nat Rev Cancer. 2007;7(3):169–81.
6. Reungwetwattana T., Weroha S.J., Molina J.R. Oncogenic pathways, molecularly targeted therapies, and highlighted clinical trials in non-small-cell lung cancer (NSCLC). Clin. Lung. Cancer. 2012;13(4):252–66.
7. Rosell R., Gervais R., Vergnenegre A., O'Byrne K., Boyer M.J., Von Pawel J., Pluzanski A., Shtivelband M., Docampo L.I., Bennouna J., Zhang H., Liang J.Q., Doherty J.P., Taylor I., Mather C.B., Goldberg Z., O'Connell J., Paz-Ares L. Erlotinib versus chemotherapy (CT) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations: Interim results of the European Erlotinib Versus Chemotherapy (EURTAC) phase III randomized trial. J. Clin. Oncol. 2011;29:7503.