



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ЛЕГКОГО И РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ТЕРАНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (краткий обзор литературы)

О.Ю. СИБИЛЕВА, Н.В. РОМАШКИНА

*ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», медицинский институт,
пр. Ленина, д. 92, г. Тула, 300012, Россия*

Аннотация. Целью работы является проследить тенденции заболеваемости раком легкого, а также изучить роль молекулярно-генетических факторов в развитии и лечении заболевания в доступной литературе. Рак легкого является одной из ведущих локализаций в общей структуре злокачественных новообразований в России и во всем мире. Несмотря на прогресс в области диагностики и лечения, у мужской половины населения на сегодняшний день рак легкого является ведущей причиной онкологической заболеваемости и смертности. Тогда как у женщин он занимает третье место по заболеваемости после рака молочной железы и колоректального рака и второе место по смертности после рака молочной железы, однако, в Российской Федерации в последние годы наблюдается тенденция к росту заболеваемости раком легкого. Среди всех форм рака легкого наиболее часто встречающейся формой является немелкоклеточный рак легкого и составляет 80% всех опухолей легкого. Согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации (2021) пациентам с подтвержденным немелкоклеточным раком легкого рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования мутаций в гене *EGFR*, *BRAF V600*, а также транслокаций генов *ALK* и *ROS1*. Последующая тактика ведения будет зависеть от статуса мутации и позволит использовать индивидуальный подход к лечению каждого пациента при помощи таргетной терапии.

Ключевые слова: рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, молекулярно-генетические факторы, заболеваемость, смертность, *EGFR*, *BRAF*, *ALK*, *ROS1*, таргетные препараты.

LUNG CANCER EPIDEMIOLOGY AND THE ROLE OF MOLECULAR GENETIC TESTING IN THE THERAPY OF THE DISEASE (literature review)

O.Y. SIBILEVA, N.V. ROMASHKINA

Tula State University, Medical Institute, Lenin av., 92, Tula, 300012, Russia

Abstract. *The purpose of this work* is to trace trends in the incidence of lung cancer and to examine the role of molecular genetic factors in the development and treatment of the disease in the available literature. Lung cancer is one of the leading localizations in the overall structure of malignant neoplasms in Russia and worldwide. Despite the progress in diagnostics and treatment, today lung cancer is the leading cause of cancer morbidity and mortality in male half of the population. Whereas for women it occupies the third place by morbidity after breast cancer and colorectal cancer and the second place by mortality after breast cancer, however, in the Russian Federation in the recent years there is a tendency of increase of lung cancer morbidity. Among all forms of lung cancer the most frequent form is non-small cell lung cancer, which makes up 80% of all lung tumors. According to clinical guidelines of Russian Federation Ministry of Health (2021), patients with confirmed non-small cell lung cancer are recommended to undergo molecular-genetic study of mutations in *EGFR* gene, *BRAF V600*, as well as translocations of *ALK* and *ROS1* genes. The subsequent management tactics will depend on the mutation status and allow an individualized approach to the treatment of each patient with targeted therapy.

Key words: Lung cancer, non-small cell lung cancer, molecular genetic factors, morbidity, mortality, *EGFR*, *BRAF*, *ALK*, *ROS1*, target therapy.

Актуальность. Рак является серьезной проблемой здравоохранения в мире. В частности, рак легкого составляет 2,2 миллиона (11,4%) новых случаев рака в мире и 1,8 миллиона (18%) смертей, является вторым наиболее часто диагностируемым раком и основной причиной смерти от рака в 2020 г. [16].

Наибольшую распространенность рак легкого имеет в странах Азии (особенно в Восточной Азии – 1,012 млн), в Европе (476 тыс.) и Северной Америке (254 тыс.). Меньшие показатели зафиксированы в странах Африки (46,6 тыс.), что связывают с низким уровнем развития медицинского обеспечения и диагностики [11].

В экономически развитых странах заболеваемость раком легкого снижается благодаря активной политике борьбы с курением, а также широкому использованию низкодозной компьютерной томографии в качестве скрининговой технологии [10,11,13,18,24,25]. Однако смертность при раке легкого по-прежнему остается высокой. В США, например, пятилетняя выживаемость больных *немелкоклеточным раком легкого* (НМРЛ) на III–IV стадиях не превышает 10% [13,19].

У мужчин рак легкого является ведущей причиной онкологической заболеваемости и смертности, тогда как у женщин он занимает третье место по за-

болеваемости после рака молочной железы и колоректального рака и второе место по смертности после рака молочной железы.

Показатели заболеваемости и смертности примерно в 2 раза выше у мужчин, чем у женщин [17].

В последние годы активно развивается лекарственная терапия рака легкого с учетом молекулярно-генетических нарушений и возможностью таргетной терапии.

Цель исследования – изучить динамику заболеваемости раком легкого в Российской Федерации за период с 2011 по 2021 гг. и роль молекулярно-генетических факторов в развитии и лечении заболевания, в частности НМРЛ.

Материалы и методы исследования. Данные отечественной и зарубежной доступной литературы преимущественно за последние 7 лет.

В РФ рак легкого является одной из ведущих локализаций в общей структуре онкологической заболеваемости (9,7%) и занимает 3-е место среди всех остальных локализаций. Среди мужского населения рак легкого стоит на 1-м месте и составляет 16,4%. В 2021 г. всего было зарегистрировано 56328 новых случаев рака легкого и 46798 смертей от этой болезни среди взрослого населения [1].

Изучена заболеваемость по возрастным группам. Так, в группе от 30 до 59 лет рак легкого находится на 2-м месте и составляет 7,7%, а среди лиц пожилого возраста (60 лет и старше) 10,7% и так же занимает 2-е место. Пик заболеваемости за последние 10 лет, согласно статистическим данным, приходится на 2015 г. и 2017 г. в общей структуре (оба пола), затем наблюдается тенденция к снижению (рис.).

Однако, стоит отметить, что в последнее время наблюдается тенденция к росту заболеваемости раком легкого среди женщин – отмечается рост в «грубых показателях» с 13,78% до 16,35 (на 22,34%), в стандартизированных – с 6,99% до 7,73% (на 13,77%) [1].



Рис. Динамика заболеваемости раком легкого в РФ с 2011 по 2021 г.г.

В 2020 г. выявлен самый низкий уровень заболеваемости раком легкого. В 2020 г. на диагностику и

лечение рака негативно повлияла пандемия коронавирусной инфекции COVID-19. Ограниченный доступ к медицинской помощи из-за закрытия или перестройки медицинских учреждений и страха заражения COVID-19 привели к задержкам в диагностике и лечении, что могло стать причиной краткосрочного снижения заболеваемости раком. После этого, наблюдалось увеличение численности больных раком легкого на поздних стадиях и, в конечном итоге, увеличение смертности [22].

НМРЛ является самой часто встречающейся формой рака легкого, на него приходится около 80% всех опухолей легкого.

Выделяют 3 основных гистологических форм НМРЛ:

Аденокарцинома – является наиболее распространенным типом рака легких у людей, которые не курят и составляет около 40% всех случаев рака легкого. Это опухоли из железистых клеток, продуцирующих слизь, которые выстилают дыхательные пути [6,23].

Плоскоклеточный рак (25-30%). Этот тип рака развивается из эпителиальных клеток, которые выстилают дыхательные пути, и обычно вызван курением.

Крупноклеточная (недифференцированная) карцинома составляет 10-15% случаев НМРЛ [6,23].

Согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ (2021), при выявлении НМРЛ рекомендуется проведение молекулярно-генетического исследования мутаций в гене *EGFR* (18-21-й экзон), *BRAF* V600, а также транслокаций генов *ALK* и *ROS1* [2].

Мутации гена EGFR. Многочисленные биологические исследования выявили у больных НМРЛ повышенную активность рецептора *EGFR* и каскада, запускающегося при активации этого рецептора.

EGFR (*Epidermal growth factor receptor*) – трансмембранный рецептор, активирующийся при связывании с эпидермальным фактором роста, трансформирующим фактором роста- α , амфигулином. При активации *EGFR* внутри клетки запускается каскад биохимических реакций, приводящих к повышению пролиферации малигнизированных (опухолевых) клеток, росту опухоли, стимуляции процессов инвазии, патологического ангиогенеза и метастазирования. Рецептор *EGFR* кодируется геном *EGFR*. В ряде опухолей обнаруживаются аномальные рецепторы эпидермального фактора роста, что обусловлено наличием мутации в соответствующем гене. В клетках с мутацией происходит активация сигнального пути *EGFR*, что, в свою очередь, инициирует процессы злокачественной трансформации в большинстве опухолей. Сигнальные пути контролируют процессы пролиферации, апоптоза – одного из механизмов клеточной гибели, утраты способности клеток к дифференцировке, процессы ангиогенеза и метастазирования [7].

Тест на мутацию гена *EGFR* предназначен для отбора больных местно-распространенным или метастатическим НМРЛ на терапию низкомолекулярными ингибиторами *EGFR* (ингибиторами тирозинкиназы). Наличие мутаций гена *EGFR* позволяет выделить группу пациентов с наибольшей вероятностью выраженного ответа на терапию ингибиторами тирозинкиназы [5]. Ингибиторы тирозинкиназы *EGFR* блокируют рецепторы эпидермального фактора роста (*EGFR*), что приводит к подавлению опухолевого роста и регрессу опухоли. На сегодняшний день в России доступны 4 препарата – Гефитиниб, Эрлотиниб, Афатиниб и Осимертиниб [8].

Известны активирующие мутации гена *EGFR*, связанные с чувствительностью либо устойчивостью к ингибиторам тирозинкиназы. Подавляющее большинство мутаций, связанных с чувствительностью (~90%) – это делеции в 19 экзоне (*Del19*) – 45% от всех мутаций или аминокислотная замена лейцина на аргинин в положении 858 аминокислотной последовательности (*L858R* – 40%) в 21 экзоне. Опухоли с мутациями *Del19* или *L858R* наиболее чувствительны к терапии ингибиторами тирозинкиназы *EGFR*. Прочие мутации, связанные с чувствительностью (*G719X*, *L861Q*, *S768I* и некоторые другие), составляют в сумме ~5% мутантных случаев. Данные мутации встречаются у 10% больных НМРЛ европеоидного происхождения и у 50% азиатов [7,9,20]. Использование в лечении больных ингибиторов тирозинкиназы первого (Гефитиниб, Эрлотиниб) и второго поколений (Афатиниб) позволило улучшить показатели медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) в 2 раза. Кроме того, в исследованиях *LUX-Lung 3* показано, что Афатиниб увеличивает общую выживаемость (ОВ) у пациентов с мутацией *Del19*: медиана ОВ в исследовании *LUX-Lung 3* составила 33,3 мес против 21,2 мес в группе химиотерапии ($p=0,015$) [21,25].

Инсерции 20 экзона связаны с устойчивостью к ингибиторам тирозинкиназы и составляют ~3% опухолей с мутациями. Еще одна мутация, связанная с устойчивостью, – *T790M*. Частота выявления этой мутации после проведения терапии ингибиторами тирозинкиназы составляет примерно 50%, однако в 1-3% случаев мутация может возникать *de novo*. Мутация *T790M* в гене *EGFR* является наиболее частой причиной возникновения резистентности к проводимой таргетной терапии. Своевременное выявление этой мутации позволяет выяснить причину резистентности и принять решение о смене терапии у пациента. Поэтому для назначения эффективной таргетной терапии всем больным НМРЛ необходим анализ, как на наличие мутаций чувствительности, так и на наличие/отсутствие мутаций устойчивости к ингибиторам тирозинкиназы [7]. Для подавления этой мутации в клинической практике появился ингибитор *TKI* третьего поколения (Осимертиниб). Надо отметить,

что Осимертиниб обладает активностью не только в отношении мутации резистентности *T790M*, но и в отношении частых мутаций (*Del 19* и *L858R*). При этом использование Осимертиниба в первой линии терапии *EGFR* положительного рака легкого дает максимальную медиану ВБП в 19 мес. [3,12].

Мутации гена *BRAF*. Тест на наличие мутации гена *BRAF* показан больным с распространенным раком легкого для отбора пациентов на терапию низкомолекулярными ингибиторами мутированного белка *BRAF* [7].

У 2% пациентов с диагнозом рак легкого выявляется мутация *BRAF V600*, зачастую у пациентов с аденокарциномой, курящих в настоящем или прошлом. НМРЛ с мутацией *BRAF V600* характеризуется высокой агрессивностью опухоли. Сигнальный путь *RAS/RAF/MEK/ERK* играет важную роль в передаче внеклеточных сигналов в ядро клеток, что приводит к поддержке баланса роста/пролиферации и апоптоза клеток. Мутации, возникающие в генах белков сигнального пути *RAS/RAF/MEK/ERK*, приводят к развитию НМРЛ, меланомы и других видов злокачественных новообразований. Мутация *BRAF* вызывает активацию данного сигнального пути, что приводит к неконтролируемому росту и пролиферации клеток [7,16].

Используемая терапия при данной мутации – Дабрафениб и Траметиниб, ингибирующие киназы в пути *RAS/RAF/MEK/ERK* [16].

Транслокации с участием гена *ALK*. Тест на наличие транслокации гена *ALK* (киназы анапластической лимфомы) показан больным распространенным НМРЛ с отрицательным статусом *EGFR* мутации.

Частота встречаемости транслокаций с участием *ALK* при НМРЛ, по данным разных авторов, колеблется от 3% до 13% в зависимости от особенностей выборки [7].

Прослеживается четкая ассоциация транслокации *EML4-ALK* со следующими характеристиками опухоли и больного:

1. Гистологически – аденокарцинома, более 94%.
2. Отсутствие конкурирующих мутаций (*EGFR*, *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*).
3. Некурящие, более 67% [7,14].

Следует отметить, что все клинические рекомендации (включая рекомендации *RUSSCO*) рекомендуют направлять на исследование всех пациентов с распространенным НМРЛ, вне зависимости от пола, национальности и статуса курения. Ограничение по этим параметрам может привести к потере до 50% пациентов с транслокацией [7].

Транслокация гена *ALK* – это внутривхромосомная перестройка (парацентрическая инверсия) короткого плеча 2-й хромосомы, ведущая к образованию химерного онкогена *EML4/ALK* примерно в 95% случаев. Еще в 5% случаев транслокация возникает с

участием других генов, представляя из себя, как правило, истинную реципрокную транслокацию. Иногда образование типичного химерного онкогена сопровождается частичной делецией 3 части гена *ALK*, биологическое значение этого феномена пока до конца не изучено [7].

Как и у любой тирозинкиназы, основной функцией этого рецептора является передача сигнала. Основными сигнальными путями, задействованными в передаче, являются пути *PI3K/ERK* и *RAS/MAPK*, то есть те же, что участвуют в передаче сигнала *EGFR*. *ALK* попадает под влияние регулирующих последовательностей *EML4* и переходит в активное состояние, становится независимым от своих лигандов и передает сигнал, постоянно нарушая нормальную дифференцировку и апоптоз клетки.

Понимание роли транслокации гена *ALK* в развитии НМРЛ стало одним из важнейших шагов в дальнейшей расшифровке генома этого заболевания и расширении возможностей персонализации его лечения [7].

Сегодня в мире существует несколько *ингибиторов тирозинкиназ* (ИТК) *ALK*, три из которых доступны в рутинной клинической практике в РФ: Кризотиниб, Церитиниб и Алектиниб. Согласно действующим клиническим рекомендациям, предпочтительным препаратом в 1-й линии терапии пациентов с распространенным *ALK+* НМРЛ является Алектиниб. В ближайшем будущем ожидается регистрация двух новых ИТК *ALK*: Лорлатиниба и Бригатибиба. Несмотря на высокую доступность таргетной терапии, по-прежнему многие пациенты с распространенным НМРЛ, нуждающиеся в тестировании на наличие транслокации *ALK*, эту диагностику не получают, что негативно сказывается на ожидаемой продолжительности и качестве жизни пациентов [4].

Транслокации с участием гена *ROS1*. Тест на наличие транслокации гена *ROS1* показан больным НМРЛ с отрицательным статусом мутаций *EGFR* и *ALK*. Онкоген *ROS1* кодирует рецепторную тирозинкиназу, родственную киназу анапластической лимфомы (*ALK*) [7].

Рearанжировки *ROS1* развивается примерно у 1-2% пациентов с НМРЛ. Как и реаранжировки *ALK*, реаранжировки *ROS1* чаще выявляются у пациентов, которые никогда не курили или у которых в анамнезе наблюдается курение в небольших количествах, и отмечаются гистологические признаки аденокарциномы [5,15].

Ген *ROS1* по структуре и функциям является ближайшим родственником *ALK*, поэтому Кризотиниб проявляет высокую противоопухолевую активность у пациентов с реаранжировкой *ROS1* [5].

Заключение. В настоящее время рак легкого остается одним из распространенных заболеваний среди всех злокачественных новообразований. Не-Сибилева О.Ю., Ромашкина Н.В. Эпидемиология рака легкого и роль молекулярно-генетического исследования в тераностике заболевания (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2023. №2. С. 92–96. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-

смотря на имеющиеся тенденции к снижению заболеваемости в РФ за последние несколько лет, отмечается рост заболеваемости среди пациентов женского пола.

Понимание молекулярно-генетических нарушений при развитии НМРЛ и знание статуса мутации, позволяет персонализировать лечение пациента с применением таргетных препаратов, позволяющие воздействовать целенаправленно на рецепторы клетки опухоли, в отличие от стандартной химиотерапии.

Литература / References

1. Ибрагимов Ж. М. и др. Современные аспекты коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой химиотерапией //Colloquium-journal. – Голопристанский миськрайонный центр зайнятості= Голопристанский районный центр занятости, 2019. – №. 18-1. – С. 79-83.
2. Alimkhodjaeva L. T., Norbekova M. K., Mirolimov M. M. Breast cancer in men //Central Asian Journal of Medicine. – 2020. – Т. 2020. – №. 2. – С. 56-64.
3. Alimkhodjaeva L. T. et al. & Mirzaeva, NT (2019) //Diagnostic Significance of Molecular Genetic Markers in the Prognosis of the Breast Cancer Clinical Course. – Т. 1.
4. Норбекова М. Х., Алимходжаева Л. Т., Миролимов М. М. Факторы риска развития рака молочной железы у мужчин : дис. – Узбекистон, 2020.
5. Alimkhodjaeva L. T. et al. Diagnostic Significance of Molecular Genetic Markers in the Prognosis of the Breast Cancer Clinical Course. – 2019.
6. Норбекова М. Х., Алимходжаева Л. Т., Миролимов М. М. Взгляд на проблему рака молочной железы у мужчин в Республике Узбекистан : дис. – Узбекистон, 2019.
7. Kurbankulov U. M. et al. Study of morphological and clinical bases of organpreserving surgery for ampular cancer of the rectum. – 2023.
8. Alimkhodjaeva L. T., Norbekova M. H. Clinical significance of the density of tumor microvessels in breast cancer in men. – 2022.
9. Alimkhodjaeva L. T., Kh N. M. RELEVANCE OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF BREAST CANCER IN MEN. – 2021.
10. Норбекова М. Х. Прогностическое и предиктивное значение ангиогенеза при раке грудной железы. – 2021.

Bibliographic reference:

Sibileva OY, Romashkina NV. Epidemiologiya raka legkogo i rol' molekulyarno-geneticheskogo issledovaniya v teranostike zabolevaniya (obzor literatury) [Lung cancer epidemiology and the role of molecular genetic testing in the therapy of the disease (literature review)]. Journal of New Medical Technologies. 2023;2:92-96. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-2-92-96. EDN PRYESC. Russian.