

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

**Н.Н. Мазуренко**, доктор биологических наук, профессор,  
**Н.Е. Кушлинский**, член-корреспондент РАН, профессор  
*Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН,  
Российская Федерация, 115476, Москва, Каширское шоссе, д. 24*  
E-mail: nnmazurenko@mail.ru

*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, gefitinib, afatinib), EML4-ALK, c-MET, ROS1 (кризотиниб) 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.*

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, молекулярно-генетические маркеры

### MOLECULAR GENETIC MARKERS OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER

*N.N. Mazurenko, N.E. Kushlinskii*

*N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Kashirskoe shosse, 24, Moscow, Russian Federation, 115478*

*Lung cancer is one of the most common oncologic diseases in the world and the most frequent cause of the death from malignant neoplasms. Last decade's studies revealed significant number of molecular events leading to the onset and development of non-small cell lung cancer (NSCLC). Molecular profiles of various NSCLC histological types in smokers and never smokers which include differential gene expression and mutational status were identified. In lung adenocarcinoma the activation of oncogenes EGFR, KRAS, BRAF, NRAS, HER2, C-MET, PI3K, MEK1 due to gene mutations as well as EML4-ALK, ROS1, and RET due to gene translocations is of most clinical importance. Alterations in these genes are considered to be drivers triggering carcinogenesis, and mutation in the even one of them was found in 60% of the tumors. Protein products of these genes are more often the targets for the individualized targeted therapy. EGFR is the most important marker of lung adenocarcinoma, but the frequency of EGFR mutations varies depending on the ethnicity, smoking status and gender of the patient. Low molecular tyrosine kinase inhibitors specific for EGFR (erlotinib, gefitinib, afatinib) and EML4-ALK, c-MET, ROS1 (crisotinib) are the most often drugs of choice in patients with corresponding genes' mutations. Genes involved in carcinogenesis in squamous cell lung cancer are less studied, and the activation of FGFR1, PI3K, DDR2, SOX genes may be of the most clinical value. The number of potential therapeutic targets increases constantly with the development of new technologies that discloses new mechanisms of carcinogenesis. In the future the study of molecular genetic markers should allow to perform the effective individualized therapy for patients with various types of lung cancer.*

**Key words:** non-small cell lung cancer, molecular genetic markers

С начала XX века рак легкого (РЛ) стал самым распространенным онкологическим заболеванием в мире: в 2008 г. заболели 1,6 млн человек, умерли — 1,4 млн [35]. У мужчин РЛ лидирует по числу заболеваний (17%) и смертей (23%) среди всех онкологических заболеваний. В США в 2011 г. зарегистрировано 221 130 новых случаев и 156 940 смертей от РЛ [56]. В России РЛ стоит на 1-м по частоте месте у мужчин

и на 9-м — у женщин; в 2011 г. зарегистрировано 56 тыс. новых случаев заболевания [1].

Немелкоклеточный РЛ (НМРЛ) составляет 85% всех случаев РЛ и включает 3 основных гистологических типа: аденокарциному (30–45%), плоскоклеточный (25–40%) и крупноклеточный (5%) рак. Гистологические типы рака различаются по онкогенезу, клиническому течению и молекулярно-

генетическим характеристикам, что получило отражение в различных вариантах лекарственной терапии [15].

Известно, что 85% случаев РЛ вызываются канцерогенами табачного дыма, при этом в США 50% новых случаев возникают у бывших курильщиков [56]. Наиболее распространенная форма РЛ у курильщиков — плоскоклеточный рак. Среди пациентов с мелкоклеточным РЛ также 90% — курильщики. РЛ у некурящих составляет 25% всех случаев РЛ в мире (10–15% в западных странах) и занимает 7-е место среди причин смерти от онкологических заболеваний. Этиология, гистология и локализация РЛ различаются у курящих и некурящих пациентов [14, 19, 56]. Различается и спектр мутаций в опухолях у никогда не куривших и курильщиков [84].

В последние десятилетия в мире отмечается тенденция к росту частоты аденокарциномы легкого; в некоторых странах она становится наиболее распространенным гистологическим типом. Особенно часто аденокарцинома легкого встречается среди некурящих и женщин. Число некурящих пациентов с НМРЛ варьирует в разных странах. Так, в Юго-Восточной Азии среди больных женщин никогда не курили 50%, тогда как в Европе среди больных мужчин некурящих только 2–6% [14].

В России традиционно лидирует плоскоклеточный РЛ, что связано с курением крепкого табака и папирос без фильтра. В последнее время наблюдается снижение заболеваемости плоскоклеточным РЛ в связи с переходом на сигареты с фильтром и низким содержанием никотина. Однако растет заболеваемость аденокарциномой легкого, особенно среди женщин. За последние 5 лет смертность от РЛ у мужчин снизилась на 13%, а у женщин осталась на прежнем уровне [1].

В связи с тем, что >70% случаев НМРЛ выявляется в поздних стадиях заболевания и больные неоперабельны, лечение чаще сводится к химиотерапии. Проведение цитотоксической химиотерапии препаратами на основе производных платины, созданными в 1980–1990 гг., повысило 5-летнюю выживаемость больных РЛ до 10–15%. Однако объективный ответ наблюдается у 30–40% пациентов и медиана выживаемости составляет примерно 1 год при III или IV стадии заболевания [8]. В связи с этим крайне актуальным остается создание более эффективных препаратов для лечения РЛ с использованием последних достижений молекулярной биологии.

С 2003 г. разрабатываются и внедряются противоопухолевые препараты, направленные на торможение ключевых сигнальных путей в опухолевой клетке [4, 5, 90]. Наиболее успешно развивается таргетная терапия, мишенью которой являются биомаркеры (62%) и рецепторы (31%) [21]. Эти новые, более эффективные схемы и режимы терапии НМРЛ направлены на максимальную индивидуализацию лечения пациентов [51].

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ РЛ

Исследования последнего десятилетия на генетическом, транскрипционном, трансляционном и эпигенетическом уровнях выявили значительное число молекулярных событий, приводящих к возникновению и развитию рака. Идентифицированы молекулярные профили в различных гистологических типах РЛ у курильщиков и никогда не куривших людей, которые включают дифференциальную экспрессию генов и их мутантный статус.

Изучение геномной нестабильности показало, что наиболее часто при РЛ происходят амплификация хромосомных локусов 1q31, 3q25–27, 5p13–14, 8q23–24, 12q14, 14q13.3, 19q12 и потеря локусов 3p21, 4q, 8p22, 9p21–22, 13q22, 17p12, 18q [8, 89]. Выявлены различия в хромосомных нарушениях при аденокарциноме легкого у западноевропейских и восточноазиатских больных [52], а также у пациентов с различным мутантным статусом EGFR [89].

Полноэкзомное секвенирование пациентов с НМРЛ позволило выявить 26 генов с высокой частотой мутаций, среди которых онкогены *EGFR*, *KRAS*, гены семейства *Eph*, *ERBB4*, *KDR*, *FGFR4*, *NTRK* и гены-супрессоры *TP53*, *STK11*, *NF1*, *RBI*, *ATM*, *APC* [17]. В 12% случаев аденокарциномы легкого амплифицирован локус 14q13.3, в котором находится ген *NKX2-1* или *TTF1*, кодирующий тиреоидный транскрипционный фактор TTF1, вовлеченный в дифференцировку РЛ и используемый для иммунодиагностики.

При полногеномном секвенировании ДНК 17 пациентов преимущественно с аденокарциномой легкого выявлено 3726 точечных мутаций и >90 инсерций или делеций. Выделено 54 гена с высокой частотой мутаций. Помимо указанных, идентифицированы нарушения в новых для РЛ генах: *DACH1*, *CFTR*, *RELN*, *ABCB5*, *HGF*. Для каждого пациента найдено в среднем 11 из 54 потенциальных мишеней таргетной терапии. Среди них тирозинкиназы (*JAK*, *BRAF*, *PIK3CG*, *IGF1R*, *MET*, *RET* и *FGFR1*), белки теплового шока, гистон деацетилазы (*HDAC1*, *HDAC2*, *HDAC6*, *HDAC9*) и др. [27].

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО

Среди множества генетических и хромосомных нарушений 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 (реаранжировок) (см. таблицу). Нарушения в этих генах рассматриваются как драйверные, запускающие канцерогенез; мутация хотя бы в одном из них найдена в 60% опухолей. Именно эти гены чаще всего являются мишенью для индивидуализированной таргетной терапии РЛ. Более 90% мутаций в указанных генах являются взаимоисключающими, кроме генов *C-MET* и *PIK3CA* [44, 48].

## ОСНОВНЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ НМРЛ

Ген	Генетическое нарушение	Локализация гена	Аденокарцинома, %	Плоскоклеточный рак, %	Источник
<i>EGFR</i>	Мутации	7p12	10–30	<5	[26, 28, 49]
<i>EGFR</i>	Амплификация	7p12			[26]
<i>HER2</i>	Гиперэкспрессия	17q11.2-q12, 17q21	5–9	3–5	[13, 79]
<i>HER2</i>	Мутация	17q11.2-q12, 17q21	2	1	[79]
<i>MET</i>	Амплификация	7q31.1	3–21	3–21	[39]
<i>MET</i>	Мутация	7q31.1	2	1	[26]
<i>EML4-ALK</i>	Транслокация	2p21, 2p23	2–7	1	[41, 47, 84]
<i>ROS1</i>	–/–	6q	2		[74]
<i>RET</i>	–/–	10q12.1	1–2		[42]
<i>KRAS</i>	Мутация	12p12.1	21	6	[43, 48, 101]
<i>BRAF</i>	–/–	7p34	1–3	2	[64, 99]
<i>PI3KCA</i>	Амплификация	3q26.3	6	33	[94]
<i>PI3KCA</i>	Мутация	3q26.3	3	3	[55]
<i>PTEN</i>	–/–	10q23.3	2	10	[37]
<i>PTEN</i>	Потеря	10q23.3	8–20	8–20	[13]
<i>AKT1</i>	Мутация	14q32.32	Очень редко	1	[32, 55]
<i>FGFR1</i>	Амплификация	8p12	11	25	[32, 88]
<i>SOX2</i>	–/–	3q26.3-q27	Очень редко	23	[33]
<i>EphA2</i>	Мутация	1p36	0	7	[22]
<i>LKB1</i>	–/–	19p13.3	23	5	[36]
<i>DDR2</i>	–/–	1q23.3	1	4	[3]

**EGFR (EGFR1, erbB1)** – рецептор эпидермального фактора роста, после связывания с лигандами (EGF, TGF- $\alpha$ , амфирегулин, эпирегулин и др.) формирует гомо- или гетеродимеры с другими членами суперсемейства трансмембранных рецепторов тирозинкиназ EGFR [23, 46], что приводит к трансактивации и аутофосфорилированию по тирозину EGFR и к стимуляции внутриклеточных сигнальных каскадов: RAS/MAPK, PI3K/AKT и JAK/STAT, а также к активации PLC (фосфолипазы C) и SRC/FAK [48, 49, 91, 98]. Установлено, что для мутантных рецепторов предпочтительнее образование димеров с немутантными молекулами EGFR, которые всегда присутствуют в опухолевой клетке. Это не требует сложных конформационных изменений для создания донорно-акцепторного взаимодействия при аутофосфорилировании рецептора. Сигнальные пути, опосредованные семейством EGFR, важны для регулирования многих метаболических и физиологических процессов и активированы во многих эпителиальных опухолях за счет мутаций, гиперэкспрессии рецепторов, гиперактивности лигандов или кофакторов [60].

Гиперэкспрессия EGFR отмечается в 30–80% случаев НМРЛ, чаще – при плоскоклеточном РЛ, и

наступает в результате амплификации гена (до 60% случаев) либо эпигенетических изменений. Клиническое значение гиперэкспрессии EGFR трудно оценить, так как в 50% случаев РЛ амплификация совпадает с мутацией гена *EGFR* [23, 83].

Таргетный препарат цетуксимаб – рекомбинантное химерное моноклональное антитело, обладает высокой специфичностью к внеклеточному домену EGFR и конкурирует с лигандами за связывание с рецептором. Цетуксимаб продемонстрировал эффективность в клинических исследованиях в сочетании со стандартной платиносодержащей химиотерапией для лечения НМРЛ при гиперэкспрессии EGFR [69].

В опухолях легкого выявлено >800 соматических мутаций в гене *EGFR*, наиболее важными из которых являются делеции либо точечные замены аминокислот в тирозинкиназном домене белка [26, 28, 49]. Мутации *EGFR* являются ранним событием в канцерогенезе и не связаны со стадией болезни и прогрессированием РЛ. В 95% случаев РЛ с мутацией *EGFR* является аденокарциномой, мутации *EGFR* также встречаются при крупноклеточном и (реже) при плоскоклеточном (1,5%) РЛ. Мутации *EGFR* выявляют в определенных субтипах аденокарциномы:

в аденокарциноме с бронхиолоальвеолярным компонентом, микропапиллярной, солидноклеточной, в карциноме *in situ*, но редко – в муцинозной аденокарциноме легкого [26]. У пациентов с аденокарциномой находят и герминальные мутации *EGFR*, которые могут быть причиной семейной аденокарциномы легкого [10, 62].

Многочисленные исследования показали, что частота мутаций *EGFR* варьирует в зависимости от расовой принадлежности, статуса курения, пола пациента. Мутации *EGFR* обнаруживают в 30% случаев РЛ в Юго-Восточной Азии и в 10% – у западноевропейцев [101]. Наиболее часто мутации *EGFR* встречаются в аденокарциноме у некурящих – они достигают 35% в западных странах [73] и 56–76% – у некурящих женщин в Юго-Восточной Азии [99, 101].

При изучении возможного участия гормонов в возникновении РЛ у женщин показано, что рецепторы эстрогенов (ER) чаще экспрессируются в опухоли больных РЛ, чем в окружающей неизменной ткани, при этом у некурящих женщин с определенным типом аденокарциномы экспрессируется ER $\beta$ , но не ER $\alpha$  [2]. Такие опухоли обычно содержат мутации *EGFR* и характеризуются лучшим ответом на лечение.

Однако частота мутаций *EGFR* определяется не столько полом пациентов, сколько зависит от этнической принадлежности и статуса курения. В связи с этим активно изучают генетические особенности популяции. В частности, в интроне 1 гена *EGFR* содержатся динуклеотидные СА-повторы, число которых коррелирует с транскрипционной активностью гена *EGFR* и значительно больше у пациентов из Восточной Азии, чем у европеоидов и афроамериканцев [101].

Одним из классов таргетных препаратов, подавляющих активность рецептора *EGFR*, являются низкомолекулярные обратимые ингибиторы тирозинкиназ (ТКИ), блокирующие аденозинтрифосфат (АТФ)-связывающий домен *EGFR* и тем самым ингибирующие передачу сигнала от этого рецептора [90]. Ингибиторы *EGFR* – гефитиниб и эрлотиниб одобрены в 2003–2004 гг. как препараты 2-й и 3-й линий для лечения больных диссеминированным НМРЛ, прогрессирующим после химиотерапии препаратами платины. Ответ на лечение наблюдался только у 10% больных РЛ [10] с соматическими мутациями в тирозинкиназном домене *EGFR* [53, 63, 66].

В последующем результаты рандомизированных международных клинических исследований показали значительное преимущество гефитиниба и эрлотиниба по сравнению с комбинированной химиотерапией препаратами платины в качестве 1-й линии лечения больных аденокарциномой легкого с III и IV стадиями заболевания при наличии мутации *EGFR* [93]. Эффект наблюдается независимо от линии терапии, хорошие результаты отмечены и у пациентов, не получавших химиотерапию, и после приобретения резистентности к цитостатическим

препаратам. Так, эффективность лечения ТКИ у больных с мутациями *EGFR* значительно выше, чем с диким типом, как при 1-й (70,0% против 33,2%) [25], так и при 2-й линии терапии (47,4% против 28,5%) [68]. Применение гефитиниба и эрлотиниба позволило увеличить общую продолжительность жизни пациентов с метастатическим НМРЛ более чем вдвое (с 5–17 до 13–23 мес); в большинстве исследований медиана этого показателя приближается к 2,5 годам [93]. В апреле 2011 г. ASCO разработано положение о возможном назначении таргетной терапии ТКИ в качестве 1-й линии лечения только пациентам с установленным диагнозом при положительном тесте на мутации *EGFR* [40]. Таким образом, мутации *EGFR* являются предсказательным маркером терапии НМРЛ ТКИ; тестирование мутаций – обязательное условие индивидуализированной терапии.

Лучший клинический ответ на ТКИ наблюдали при наличии в опухоли «классической мутации» *EGFR* [98]: делеции в экзоне 19, включающие кодоны E747–A750 (аминокислоты <sup>747</sup>LREA<sup>750</sup>), и точковые мутации L858R (реже L861R) в экзоне 21, на которые примерно в равных долях приходится 90% всех нарушений структуры тирозинкиназного домена *EGFR* [26, 43, 75]. Эффективность терапии ТКИ выше у пациентов с делецией в экзоне 19 (63–75%), чем с заменой в 21 (50–63%), что связано с различным ингибированием сигнальных путей [66, 101]. *EGFR* с классическими мутациями активны более длительное время, чем рецептор дикого типа, и предпочтительнее активируют PI3K/AKT и STAT3/STAT5 сигнальные пути, чем RAS/MAPK-каскад [48].

Редкие (минорные) мутации составляют 10% всех мутаций *EGFR*. В 1% аденокарцином с мутацией *EGFR* присутствуют инсерции в экзоне 19 *EGFR* [34], которые также обеспечивают чувствительность к ТКИ [31, 43, 99]. Помимо них, в экзоне 19 имеются делеции non-ELREA и точковые замены, при которых пациенты не отвечают на терапию ТКИ.

К минорным относят мутации в экзоне 18 G719A/C/D/S, которые составляют 3% мутаций гена *EGFR* (ответ на терапию ТКИ наблюдали в 53% случаев). Пациенты с мутациями кодона E709 в экзоне 18 устойчивы к гефитинибу [92].

Мутации в экзоне 20 гена *EGFR* (инсерции и миссенс-мутации T790M, S768I и др.) составляют до 10% всех мутаций *EGFR* в НМРЛ и вызывают устойчивость к ТКИ. Инсерции 3–12 нуклеотидов в экзоне 20 встречаются в первичных опухолях чаще, чем миссенс-мутации T790M. Мутацию T790M редко обнаруживают у пациентов до терапии ТКИ (2%), но она выявляется у 50% больных с приобретенной резистентностью к ТКИ [26, 72]. У ряда пациентов мутации в экзонах 19, 21 и T790M присутствуют одновременно в первичных опухолях, резистентных к ТКИ [39]. Потерю чувствительности к ТКИ *EGFR* связывают с тем, что появление мутации T790M вызывает активацию PI3K-сигнального пути [20].

У 20% больных НМРЛ вторичная резистентность к ТКИ связана с мутациями в гене *c-MET*, амплификацией *HER2*, появлением мутаций и активацией PI3K/АКТ-каскада, VEGFR и IGF1R-сигнальных путей, а также с эпителиально-мезенхимальным переходом. С-MET также активирует PI3K/АКТ. Важно, что ингибирование MET восстанавливает чувствительность EGFR к ТКИ.

Многочисленные ТКИ EGFR 2-го поколения создаются с целью преодоления первичной и вторичной резистентности к терапии [90, 95]. Препарат афатиниб ингибирует белки семейства EGFR, HER2/ErbB2Her2 и ErbB4. Афатиниб предложен для 1-й линии терапии РЛ с мутациями EGFR, а также как 2-я или 3-я линии терапии для пациентов с приобретенной резистентностью к эрлотинибу или gefитинибу [76]. Сорафениб – ТКИ-эффективный против VEGFR, KIT, PDGFR, увеличивал период до прогрессирования НМРЛ у пациентов с диким типом EGFR. Устойчивость к сорафенибу связана с повышенной экспрессией FGFR1, NF-κB и гипоксией [6]. Из новых препаратов наиболее перспективны дакомитиниб и CO-1686.

**HER2.** Ген *HER2* кодирует рецептор, который не взаимодействует с лигандом, а активируется при образовании гетеродимеров с другими членами семейства EGFR. Гиперэкспрессия *HER2* отмечена в 20% случаев РЛ, тогда как амплификация – в 2% [77]. Мутации выявлены в 1,6–4% случаев НМРЛ и представляют собой инсерции в экзоне 20 гена *HER2* [79]. Мутации вызывают устойчивость EGFR к ТКИ, которая преодолевается при лечении афатинибом, ингибирующим EGFR и *HER2* [13].

**C-MET.** Ген *c-MET* кодирует рецептор для фактора роста гепатоцитов, который при связывании с лигандом активирует MAPK, PI3K-АКТ или STAT-сигнальные пути. Амплификация *c-MET* встречается в 3–7% случаев НМРЛ, причем у 20% пациентов появляется резистентность к gefитинибу. Экспрессия *MET* иммуногистохимически выявляется в 52% случаев плоскоклеточного РЛ и имеет прогностическое значение. Мутации *c-MET* обнаруживаются у 2–5% больных НМРЛ. Мутации встречаются в экзонах 2, 13, 14, 18 *c-MET*, чаще кодирующих примембранный (экзон 13) и киназный (экзон 18) домены рецептора [39].

При РЛ выявлена герминальная мутация *c-MET* N375S, которая чаще встречается у выходцев из Азии (13%), чем у европеоидов, и не обнаружена у афроамериканских пациентов. Чаще мутация выявляется у курящих мужчин при плоскоклеточном раке, чем при аденокарциноме или крупноклеточном раке. Эта мутация обеспечивает устойчивость к ингибиторам MET [45].

Ряд ТКИ *c-MET* – таких, как кризотиниб (ингибирует *c-MET* и ALK), кабозантиниб (ингибирует *c-MET* и VEGFR2), тивантиниб и моноклональные антитела MetMab – успешно прошли клинические испытания. Их использование в комбинации с эрло-

тинибом дает лучшие результаты, чем только эрлотиниб. Применение сочетания кризотиниба и афатиниба для блокирования мутантного EGFR и MET позволяет надеяться на позитивные результаты по преодолению устойчивости EGFR к ТКИ [59].

**ALK.** Ген *ALK* кодирует анапластическую лимфогенную киназу – трансмембранный тирозинкиназный рецептор, который в норме экспрессируется только в тонкой кишке, головном мозге и гонадах, но не в ткани легких. В 2007 г. при НМРЛ обнаружен слитный белок *EML4-ALK*, образующийся в результате внутривхромосомной перестройки на коротком плече хромосомы 2 (2p21-2p23), где расположены гены *EML4* и *ALK* [81]. Известно 13 вариантов белка *EML4-ALK*, которые включают различные по длине участки белка *EML4* (экзоны 1–13) и внутриклеточный тирозинкиназный домен рецептора *ALK* (экзоны 20–29 гена *ALK*). В результате образуются димерные формы слитного белка *EML4-ALK* с очень высокой киназной активностью, которые обнаруживаются в цитоплазме опухолевой клетки. Для пациентов со слитным геном *EML4-ALK* характерны определенные клинические и гистологические особенности: это более молодые больные (моложе 55 лет), чаще мужчины, некурящие пациенты с аденокарциномой легкого, преимущественно солидной или ацинарной структуры, содержащей в 75% случаев перстневидные клетки [47].

Частота транслокаций *EML4-ALK* в НМРЛ составляет 2–7%. Подсчитано, что в мире ежегодно эта транслокация встречается более чем у 60 тыс. из 1,4 млн заболевших НМРЛ. Обычно эти аденокарциномы содержат *EGFR* и *KRAS* дикого типа, однако бывают исключения [84]. Частота перестроек у некурящих больных с НМРЛ составляет 13–20%, однако у более молодых некурящих пациентов при отсутствии мутаций *EGFR* частота *EML4-ALK* возрастает с 19 до 31% [41].

Слитные *EML4-ALK*-киназы при РЛ не уникальны: в <1% аденокарцином выявлены слитные *ALK*-киназы KIF5B-*ALK*, TGF-*ALK* [63] и KLC1-*ALK* [87].

Тирозинкиназный ингибитор *c-MET* кризотиниб оказался высокоэффективным ингибитором *EML4-ALK* [47] и в 2011 г. утвержден Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для лечения НМРЛ с транслокацией *ALK*. При сравнении кризотиниба с химиотерапией (пеметрекседом или доцетакселом) период до прогрессирования увеличивается с 3 до 7,7 мес, а эффект терапии значительно повышается [78]. Общая выживаемость пациентов с НМРЛ при лечении кризотинибом составляет 74% в течение 1 года и 54% – в течение 2 лет.

Приобретенная устойчивость к кризотинибу возникает в результате появления вторичных мутаций в *ALK*-кинажном домене [11], либо вследствие мутаций *EGFR*, *KRAS* или увеличения числа копий гена *EML4-ALK* (>4 копий гена на клетку в 40% клеток в опухоли) [18]. Поиски новых ингибиторов показали, что опу-

холи с вторичными мутациям и ALK чувствительны к ингибиторам Hsp90 [12].

**ROS1.** Транслокация гена *ROS1* присутствует в НМПЛ в 2% случаев в виде 3 вариантов слитных продуктов *ROS1-CD74*, *ROS1-SLC34A2* и *ROS1-FIG*. Пациенты с реаранжировкой *ROS1* имеют характеристики, схожие с таковыми при НМПЛ с мутациями *EGFR* или *ALK*; — это пациенты с аденокарциномой легкого, более молодого возраста, некурящие, чаще азиатского происхождения. Показана чувствительность аденокарциномы с реаранжировкой *ROS1* к лечению кризотинибом [74].

**RET.** Ген *RET* кодирует рецепторную тирозинкиназу, которая активирована при папиллярном и медулярном раке щитовидной железы. Активирующие реаранжировки *RET* обнаружены в 1–2% случаев аденокарциномы легкого и выявляются при слиянии экзонов 12–20 гена *RET*, кодирующих тирозинкиназный домен, с геном *KIF5B*, который находится на расстоянии 10Mb на хромосоме 10 от *RET* и кодирует белок, участвующий в движении органелл [42]. Подобно *ALK* и *ROS1*, реаранжировки *RET* находят у некурящих пациентов с аденокарциномой. При наличии генов дикого типа *EGFR*, *KRAS*, *ALK*, *HER2*, *BRAF* или *ROS1* реаранжировки *KIF5B-RET* были выявлены в 6,3% случаев. Известно несколько мультикиназных ингибиторов киназы RET, которые эффективны против *KIF5B-RET in vitro* [51].

#### НАРУШЕНИЯ

##### RAS/BRAF/MEK1/2-СИГНАЛЬНОГО ПУТИ

**RAS.** При РЛ независимо от мутантного статуса *EGFR* часто происходит активация RAS/MAPK-пути за счет мутации гена *KRAS*. 90% мутаций *KRAS* затрагивают экзон 2 (кодоны G12 и G13), менее распространены мутации в экзоне 3 (Q61). Мутации *KRAS* чаще встречаются в аденокарциноме у европеоидов (15–35%), чем у пациентов из Восточной Азии (0–17%) и редко — при плоскоклеточном РЛ [43, 48, 101]. Мутации *KRAS* превалируют у мужчин и курящих пациентов (26%), чем у некурящих (6%), что связано с экспозицией к табачному дыму и развитием хромосомной нестабильности [62, 84].

Мутации *KRAS* являются маркером негативного прогноза при различных онкологических заболеваниях, но прогностическое значение мутации *KRAS* при РЛ неясно [50]. Некоторые авторы считают мутации *KRAS* независимым неблагоприятным прогностическим фактором ( $p=0,008$ ) при НМПЛ [7]. Мутации *KRAS* ассоциированы с более коротким выживанием (26 мес) после полной резекции аденокарциномы I–III стадии, чем мутации *EGFR* (46,7 мес;  $p=0,0271$ ) [82].

Прогностическое значение мутации *KRAS* зависит от типа нуклеотидной замены. У некурящих пациентов чаще представлены транзиции G>A (замена пурина на пурин в мутациях Gly12Asp или Gly13Asp), тогда как у курящих в 80% случаев выявляются трансверсии G>T/C (замена пурина на

пиримидин в мутациях Gly12Cys и Gly12Val), что вызвано канцерогенами табачного дыма [70]. Общая выживаемость больных НМПЛ с трансверсиями в *KRAS* ниже, чем с транзициями. Мутантные молекулы *KRAS* с различными заменами активируют разные сигнальные пути. *KRAS* дикого типа активирует MEK, а также AKT и RalA/B. Мутация Gly12Asp активирует PI3K и MEK-сигнальные пути, тогда как Gly12Cys — преимущественно RalA/B и не может активировать PI3K [38].

Мутации *KRAS* не препятствуют действию ингибиторов *EGFR* gefитиниба и эрлотиниба, но снижают эффективность терапии. С другой стороны, поскольку мутации *EGFR* и *KRAS* взаимоисключающие, наличие мутации *KRAS* является маркером резистентности опухоли легкого к ТКИ [14, 43, 67]. Применение сорафениба, слабого ингибитора серинтреониновых киназ RAF, для ингибирования *KRAS*-сигнального пути оказалось малоэффективным [70].

**NRAS.** Мутации *NRAS* выявляют при НМПЛ в 1% случаев, преимущественно в аденокарциноме (83%), чаще у когда-либо куривших пациентов (95%), независимо от пола. Трансверсии в *NRAS* встречаются значительно реже, чем в *KRAS*. Наличие мутации *NRAS* предполагает потенциальную возможность таргетной терапии ингибиторами MEK (MAPK), находящегося ниже в цепи передачи митогенного сигнала [61].

**BRAF.** *BRAF* кодирует серинтреониновую киназу и активирует MAPK-сигнальный каскад. Активирующие мутации *BRAF* встречаются в 2,6–3% опухолей при НМПЛ, почти всегда — в аденокарциноме с диким типом *EGFR* и *KRAS*, чаще в опухолях у пожилых пациентов [35]. Мутации локализируются в экзонах 15 и 11 гена *BRAF*, причем мутация V600E чаще встречается у некурящих женщин, тогда как у курящих пациентов выявляются другие мутации *BRAF* [64]. Хотя для ингибирования *BRAF* с мутацией V600E при меланоме успешно применяли vemурфениб, сообщения о результатах лечения РЛ с мутацией *BRAF* ограничены [13]. В январе 2014 г. FDA приняло решение о присвоении статуса принципиального нового лекарственного средства препарату дабрафениб после изучения результатов II фазы клинических испытаний у больных НМПЛ с мутацией *BRAF* V600E, прошедших курс химиотерапии дабрафенибом.

**MEK1 (MAP2K1)** — серинтреониновая киназа, участвует в передаче сигнала от *BRAF* к ERK1 и ERK2 в RAS/MAPK-сигнальном каскаде. Мутация K57N MEK1 обнаружена в 1% аденокарцином легкого с диким типом генов *EGFR*, *KRAS*, *HER2*, *PIK3CA*, *BRAF*. Мутация MEK ведет к постоянной активации ERK1 и ERK2 в культурах опухолевых клеток. Подавление MEK1 существенно уменьшает ангиогенез [39]. MEK1 является регулятором фосфатазы PTEN и контролирует накопление PI3K и сигналинг AKT. Ингибирование MEK1 подавляет связывание PTEN с

мембраной и его функционирование и таким образом стабилизирует активацию АКТ [102].

*MEK1* – очень перспективная модель для таргетной терапии [24]. Создано несколько ингибиторов *MEK1*: препараты траметиниб и селуметиниб прошли клинические испытания для терапии новообразований с активацией NRAS (меланомы) или *MEK1*. Малый тирозинкиназный ингибитор AZD6244, исследуется в клинических испытаниях, препарат *MEK162* также предлагается для лечения метастатической меланомы с мутацией NRAS. Возможно применение ингибиторов *MEK* (при отсутствии эффекта) в сочетании с другими ингибиторами, например ALK [48].

#### МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РЛ

Изучение фосфорилирования по тирозину выявило многочисленные нарушения и активацию различных сигнальных путей при плоскоклеточном РЛ [71]. Однако о молекулярно-генетических маркерах плоскоклеточного РЛ, которые могут являться мишенью таргетной терапии, известно гораздо меньше, чем о маркерах аденокарциномы легкого.

При плоскоклеточном раке амплифицированы гены *EGFR*, *EGFR3*, *FGFR1*, *PI3KCA*, *SOX2*, редко амплифицированы *PDGFRA/KIT* и *BRF2*. Для плоскоклеточного РЛ характерны мутации в генах *TP53*, *DDR2*, *ErhA2*, *NFE2L2*, *KEAP1*, *BAI3*, *FBXW7*, *GRM8*, *MUC16*, *RUNX1T1*, *STK11* и *ERBB4*. Изменения хотя бы в 1 из 3 генов в PI3K/АКТ-пути (*PIK3CA*, *PTEN* или АКТ3) найдены в 47% случаев плоскоклеточного рака. Изменения в передаче сигнала от рецепторов, включая амплификацию *EGFR*, мутации *BRAF* и амплификацию либо мутацию *FGFR*, выявляют в 26% случаев плоскоклеточного РЛ [9].

Амплификация гена *EGFR* и гиперэкспрессия *EGFR* при плоскоклеточном раке выше (82%), чем при аденокарциноме легкого (44%). Однако мутации *EGFR* при плоскоклеточном раке встречаются редко (1,5%), обычно они не типичны для аденокарциномы легкого, например L861G [9]. В то же время мутации *EGFR*, *KRAS*, *BRAF*, *HER2* и *ALK* выявляют в плоскоклеточном раке с минорным железистым компонентом [65].

#### НАРУШЕНИЯ PI3K/АКТ/MTOR- СИГНАЛЬНОГО ПУТИ

**PIK3CA.** PI3K/АКТ/mTOR-путь участвует в передаче сигнала от рецепторных тирозинкиназ *EGFR*, *HER2*, *IGFIR*, *VEGFR*, *KIT*, *PDGFR* и вовлечен в регуляцию пролиферации, выживания, адгезии и подвижности клеток [97]. Активация PI3K/АКТ/mTOR-сигнального пути происходит при мутации либо амплификации гена *PIK3CA* (кодирует каталитическую субъединицу p110 $\alpha$  PI3K), активации *АКТ* или потере функции *PTEN*. Мутации *PIK3CA* возможны одновременно с мутациями *EGFR* или генов RAS/MAPK-пути.

PI3K/АКТ/mTOR-сигнальный путь активирован в 50–70% случаев НМРЛ и при мелкоклеточном РЛ [94]. Амплификация и мутации гена *PIK3CA* ведут к усилению киназной активности *PIK3CA* и сигналинга PI3K/АКТ. Ген *PIK3CA* амплифицирован преимущественно при плоскоклеточном РЛ (43%) [55]. Частота мутаций *PIK3CA* при РЛ составляет 3%, их находят в 1,5% случаев аденокарциномы и в 6–9% – при плоскоклеточном РЛ. Мутации локализованы в экзонах 9 и 20 *PIK3CA*, кодирующих соответственно спиральный и киназный домены белка. Активация сигнального пути PI3K/АКТ вследствие мутации *PIK3CA* в культуре клеток РЛ с мутацией *EGFR* снимает эффект апоптоза, вызванный гефитинибом [20]. Мутации *PIK3CA* обнаруживают в 5% опухолей с приобретенной устойчивостью *EGFR* к ТКИ. Большое число ингибиторов PI3K проходят клинические испытания при РЛ: *BKM120*, *BYL719*, *AZD5363*, *SAR256212* и *SAR245409* [55]. Создаются также двойные ингибиторы PI3K и mTOR – *PI-103* и *VS-5584*, при этом лучший ответ отмечен в опухолях с мутацией *PIK3CA* [30].

**PTEN.** Ген *PTEN* кодирует фосфатазу, которая дефосфорилирует PIP3 и тем самым негативно регулирует PI3K/АКТ, вызывая опухолевую супрессию. Мутация R233 в 7 экзоне *PTEN* приводит к стоп-кодону и нарушению трансляции, что обуславливает активацию PI3K/АКТ/mTOR и выживание клеток. Снижение экспрессии белка *PTEN* иммуногистохимически определяют в 75% случаев НМРЛ [13]. Известно, что в опухолях происходят и эпигенетические нарушения экспрессии *PTEN*. Мутации *PTEN* находят в 4–8% случаев НМРЛ, чаще при плоскоклеточном РЛ (10%), чем при аденокарциноме (1,7–7%) [37]. Мутации встречаются одновременно с мутациями в *EGFR*, *c-MET* и *LKB1*, но не *KRAS*, *BRAF* и *PI3K* [3]. Потеря *PTEN* может вызвать устойчивость к эрлотинибу при РЛ с мутацией *EGFR*, но, с другой стороны, потеря *PTEN* повышает чувствительность к ингибиторам PI3K/АКТ и mTOR вследствие усиления активности киназы S6 [55].

**АКТ.** Протоонкоген *АКТ*, гомолог онкогена *v-АКТ* вируса мышшиной тимомы, кодирует класс серинтреониновых киназ, которые участвуют в передаче сигнала от PI3K к mTOR и вовлечены в процессы пролиферации, ангиогенеза и выживания клеток. Мутация E17K вызывает постоянную активацию АКТ1, мутации АКТ1 чаще находят при мелкоклеточном РЛ и только в 0,5–2% случаев НМРЛ [32, 55]. Экспрессия фосфорилированного АКТ является прогностическим маркером на ранних стадиях НМРЛ [96].

**LKB1 (STK11).** Мутации *LKB1* часто выявляют при НМРЛ. В норме *LKB1*-киназа активирует АМПК (5' АМФ-активированную протеинкиназу), и потеря функции *LKB1* вследствие мутации (точечные замены или делеции) ведет к подавлению АМПК и активации mTOR. Поэтому *LKB1* считают геном-супрессором. Нарушения *LKB1* проявляются

на ранних стадиях канцерогенеза, низкий уровень LKB1 белка обнаруживают при предраковых диспластических поражениях легкого. Мутации *LKB1* выявляют в 34% случаев аденокарциномы и 19% – при плоскоклеточном РЛ. Мутации *LKB1* чаще встречаются у европейцев, чем у пациентов из Восточной Азии [36]. Инактивация LKB1 и мутация KRAS усиливают рост опухоли и метастазирование в экспериментах *in vitro*. В культурах клеток с мутантным LKB1 повышена активность IGFR1, а инактивация mTOR-пути усиливает IGFR1-сигналинг. В связи с этим ингибирование IGFR1 может быть мишенью в LKB1-мутантных опухолях [55].

**FGFR1.** Ген *FGFR1* кодирует рецептор фактора роста фибробластов, который входит в семейство рецепторных тирозинкиназ FGFR. Активация FGFR влияет на рост, выживание, миграцию и ангиогенез клеток. Ген *FGFR1* амплифицирован в 3–11% случаев аденокарцином, в 20–24% случаев плоскоклеточного и 25% – крупноклеточного РЛ [32, 88]. Мутации *FGFR1* встречаются редко, в основном у курильщиков [3]. *FGFR1* является фактором прогноза для пациентов с плоскоклеточным и крупноклеточным РЛ: у пациентов с гиперэкспрессией *FGFR1* отмечена тенденция к лучшей выживаемости и значительно уменьшен риск смерти ( $p=0,02$ ) [88]. В 40% случаев РЛ с амплификацией *FGFR1* наблюдается повышенная экспрессия MYC; такие опухоли лучше отвечают на терапию TKI [54]. Мультицелевые пан-FGFR TKI эффективны против *FGFR1*, среди них – понатиниб, ниндетаниб, бриваниб, довитиниб, PD173074, NVP-BGJ398 и др. [17, 55].

**SOX2.** SOX2-белок (SRY-box 2) – транскрипционный фактор, регулятор нормальных стволовых клеток, играет важную роль в развитии эпителия легких, участвует в передаче сигнала SOX/TP63/NOTCH. *SOX2* амплифицирован в 20% случаев плоскоклеточного РЛ независимо от уровня дифференцировки [33]. Иммуногистохимически гиперэкспрессия *SOX2* выявляется при плоскоклеточном раке (91%), аденокарциноме (21%) и нейроэндокринных опухолях (72%). Однако активации *SOX2* недостаточно для трансформации; необходима активация других «драйверных генов». В большинстве случаев плоскоклеточного рака наблюдали ассоциацию экспрессии *SOX2* и p63 [80]. Выключение *SOX2* путем РНК-интерференции подавляет пролиферацию клеток более эффективно, чем выключение P13KCA или p63. Разработка таргетных препаратов против *SOX2* пока не проводится [55].

**EphA.** Ген *EphA2* входит в семейство генов *Eph* (erythropoietin-producing hepatocellular), кодирующих тирозинкиназные рецепторы эритропоэтина, которые важны в эмбриогенезе для развития сосудов и тканей. Гиперэкспрессия *EphA2* в НМРЛ ассоциирована с клеточной подвижностью, инвазией, метастазированием и ангиогенезом; она имеет прогностическое значение: коррелирует с курением и худшим выживанием, метастазированием. Мутация *EphA2* (G391R) выявлена в 7% случаев плоскоклеточного рака (у 2 из 28 больных), но отсутствует в аденокарциноме или при крупноклеточном РЛ, вызывает активацию mTOR [22]. Гиперэкспрессия *EphA2* ведет к фосфорилированию SRC, контактина и каспазы p130 и усиливает клеточную инвазию, что особенно выражено при мутации G391R. Мультицелевые TKI десатиниб подавляет Src-Abl, KIT, SRC, эффективен против *EphA2*. Разрабатываются также новые, более специфичные препараты.

**DDR2.** Ген *DDR2* кодирует тирозинкиназный рецептор, который связывает коллаген и вызывает миграцию клеток, пролиферацию и выживание. Передача сигнала от *DDR2* включает SRC, STAT и MAPK-сигнальные пути. Мутации *DDR2* выявляют в 3,8% плоскоклеточного РЛ, миссенс-мутации локализованы в различных доменах *DDR2*. Наиболее важна замена S768R в киназном домене; мутации M117V в экзоне 6 и K680L в 11 экзоне выявлены только у курильщиков с плоскоклеточным РЛ [3]. Ингибирование *DDR2* десатинибом и РНК-интерференцией подавляет пролиферацию клеток РЛ [29]. У пациентов с НМРЛ применяют монотерапию десатинибом либо в комбинации с эрлотинибом [55].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение молекулярно-генетических нарушений при РЛ позволяет определить молекулярные маркеры, характерные для различных гистологических типов заболевания, и разработать новые молекулярно-нацеленные (таргетные) препараты, ингибирующие действующие активированных онкогенов и сигнальные пути. 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.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2010г. Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. 2012; 22 (3). (прил. 1): 54–61.  
(Davidov M.I., Axel E.M. Statistics of malignant tumors in Russia and UIC in 2010. Vestnik N.N. Blokhin RCRC 2012; 22 (3). (Add. 1): 54–61 (in Russian))
2. Ali G., Donati V., Loggini B. et al. Different estrogen receptor beta expression in distinct histologic subtypes of lung adenocarcinoma. Hum Pathol. 2008; 39 (10): 1465–73.
3. An S.-J., Chen Z.-H., Su J. et al. Identification of Enriched Driver Gene Alterations in Subgroups of Non-Small Cell Lung Cancer Patients Based on Histology and Smoking Status. PLoS One. 2012; 7 (6): e40109.
4. Antonicelli A., Cafarotti S., Indini A. et al. EGFR-Targeted Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer: Focus on EGFR Oncogenic Mutation. Int. J. Med. Sci. 2013; 10 (3): 320–30.
5. Blackhall F.H., Rehman S., Thatcher N. Erlotinib in non-small cell lung cancer: a

- review. *Expert Opin. Pharmacother.* 2005; 6: 995–1002.
6. Blumenschein G.R.Jr, Saintigny P, Liu S. et al. Comprehensive Biomarker Analysis and Final Efficacy Results of Sorafenib in the BATTLE Trial. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19 (24): 6967–75.
  7. Bonanno L., Schiavon M., Nardo G. et al. Prognostic and predictive implications of EGFR mutations, EGFR copy number and KRAS mutations in advanced stage lung adenocarcinoma. *Anticancer Res.* 2010; 30 (12): 5121–8.
  8. Broët F., Dalmasso C., Tan E.H. et al. Genomic Profiles Specific to Patient Ethnicity in Lung Adenocarcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17 (11): 3542–50.
  9. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature.* 2012; 489: 519–25.
  10. Centeno I., Blay P., Santamaria I. et al. Germ-line mutations in epidermal growth factor receptor (EGFR) are rare but may contribute to oncogenesis: a novel germ-line mutation in EGFR detected in a patient with lung adenocarcinoma. *BMC Cancer.* 2011. May 16; 11: 172. doi: 10.1186/1471-2407-11-172.
  11. Choi Y.L., Soda M., Yamashita Y. et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (18): 1734–9.
  12. Chen Z., Akbay E.A., Mikse O.R. et al. Co-clinical trials demonstrate superiority of crizotinib to chemotherapy in ALK-rearranged non-small cell lung cancer and predict strategies to overcome resistance. *Clin. Cancer Res.* 2014; 20 (5): 1204–11.
  13. Cooper W.A., Lam D.C.L., O'Toole S.A., Minna J.D. Molecular biology of lung cancer. *J. Thorac. Dis.* 2013; 5 (S5): 479–90.
  14. Couraud S., Zaicman G., Milleron B. et al. Lung cancer in never smokers – A review. *Eur. J. Cancer.* 2012; 48 (9): 1299–311.
  15. Davidson M.R., Gazdar A.F., Clarke B.E. The pivotal role of pathology in the management of lung cancer. *J. Thorac. Dis.* 2013; 5 (Suppl. 5): 463–78.
  16. Ding L., Getz G., Wheeler D.A. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature.* 2008; 455 (7216): 1069–75.
  17. Dutt A., Ramos A.H., Hammerman P.S. et al. Inhibitor-sensitive FGFR1 amplification in human non-small cell lung cancer. *PLoS One.* 2011; 6(6): e20351. doi: 10.1371/journal.pone.0020351
  18. Doebele R.C., Pilling A.B., Aisner D.L. et al. Mechanisms of Resistance to Crizotinib in Patients with ALK Gene Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18 (5): 1472–82.
  19. El-Telbany A., Ma P.C. Cancer Genes in Lung Cancer. *Genes Cancer.* 2012; 3 (7–8): 467–80.
  20. Engelman J.A., Mukohara T., Zeinullahu K. et al. Allelic dilution obscures detection of a biologically significant resistance mutation in EGFR-amplified lung cancer. *J. Clin. Invest.* 2006; 116 (10): 2695–706.
  21. Falconi A., Lopes G., Parker J.L. Biomarkers and receptor targeted therapies reduce clinical trial risk in non-small-cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2014; 9 (2): 163–9.
  22. Faoro L., Singleton P.A., Cervantes G.M. et al. EphA2 mutation in lung squamous cell cancer promotes increased cell survival, cell invasion, focal adhesion, and mammalian target of rapamycin activation. *J. Biol. Chem.* 2010; 285: 18575–85.
  23. Ferguson K.M. Structure-based view of epidermal growth factor receptor regulation. *Annu. Rev. Biophys.* 2008; 37: 353–73.
  24. Frémin C., Meloche S. From basic research to clinical development of MEK1/2 inhibitors for cancer therapy. *J Hematol Oncol.* 2010 Feb 11; 3:8. doi: 10.1186/1756-8722-3-8.
  25. Fukuoka M., Wu Y.L., Thongprasert S. et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 2866–74.
  26. Gazdar A.F. Epidermal growth factor receptor inhibition in lung cancer: The evolving role of individualized therapy. *Cancer Metast. Rev.* 2010; 29: 37–48.
  27. Govindan R., Li Ding L., Griffith M. Genomic landscape of non-small cell lung cancer in smokers and never smokers. *Cell.* 2012; 150 (6): 1121–34.
  28. Gu D., Scaringe W.A., Li K. et al. Database of somatic mutations in EGFR with analyses revealing Indel hotspots but no smoking associated signature. *Hum. Mutation.* 2007; 28 (8): 760–70.
  29. Hammerman P.S., Sos M.L., Ramos A.H. et al. Mutations in the DDR2 kinase gene identify a novel therapeutic target in squamous cell lung cancer. *Cancer Discov.* 2011; 1 (1): 78–89.
  30. Hart S., Novotny-Diermayr V., Goh K.C. VS-5584, a Novel and Highly Selective PI3K/mTOR Kinase Inhibitor for the Treatment of Cancer. *Mol. Cancer Ther.* 2013; 12 (2): 151–61.
  31. He M., Capelletti M., Nafa K. et al. EGFR exon 19 insertions: a new family of sensitizing EGFR mutations in lung adenocarcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18 (6): 1790–7.
  32. Heist R.S., Kenudson M.M., Sequist L.V. et al. FGFR1 amplification in squamous cell carcinoma of the lung. *J. Thorac. Oncol.* 2012; 7 (12): 1775–80.
  33. Husset T., Dalil S., Exinger J. et al. SOX2 Is an Oncogene Activated by Recurrent 3q26.3 Amplifications in Human Lung Squamous Cell Carcinomas. *PLoS One.* 2010; 5 (1): e8960.
  34. Jackman D.M., Miller V.A., Cioffredi A. et al. Impact of epidermal growth factor receptor and KRAS mutations on clinical outcomes in previously untreated non-small cell lung cancer patients: results of an online tumor registry of clinical trials. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15 (16): 5267–73.
  35. Jernall A., Bray F., Center M.M. et al. Global cancer statistics. *CA J. Clin.* 2011; 61 (2): 69–90.
  36. Ji H., Ramsey M.R., Hayes D.N. et al. LKB1 modulates lung cancer differentiation and metastasis. *Nature.* 2007; 448 (7155): 807–10.
  37. Jin G., Kim M.J., Jeon H.S. PTEN mutations and relationship to EGFR, ERBB2, KRAS, and TP53 mutations in non-small cell lung cancers. *Lung Cancer.* 2010; 69 (3): 279–83.
  38. Ihle N.T., Byers L.A., Kim E.S. et al. Effect of KRAS Oncogene Substitutions on Protein Behavior: Implications for Signaling and Clinical Outcome. *J. Natl. Cancer. Inst.* 2012; 104 (3): 228–39.
  39. Johnson J.L., Pillai S., Chellappan S.P. Genetic and Biochemical Alterations in Non-Small Cell Lung Cancer. *Bioch. Res. Intern.* 2012, Article ID 940405, 18 pages.
  40. Keedy V.L., Temin S., Somerfield M.R. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation testing for patients with advanced non-small-cell lung cancer considering first-line EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 2121–7.
  41. Kobayashi M., Sakakibara T., Inoue A. et al. An effective enrichment strategy for EML4-ALK fusion gene screening in patients with non-small cell lung cancer. *Respir. Investig.* 2014; 52 (1): 49–56.
  42. Kohno T., Ichikawa H., Totoki Y. et al. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nat. Med.* 2012; 18: 375–7.
  43. Kosaka T., Yatabe Y., Endoh H. et al. Mutations of the Epidermal Growth Factor Receptor Gene in Lung Cancer: Biological and Clinical Implications. *Cancer Res.* 2004; 64: 8919–23.
  44. Kris M.G., Johnson B.E., Kwiatkowski D.J. et al. Identification of driver mutations in tumor specimens from 1000 patients with lung adenocarcinoma: The NCI's lung cancer mutation consortium (LCMC). *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (Suppl): abstr CRA7506.)
  45. Krishnaswamy S., Kanteti R., Duke-Cohan J.S. et al. Ethnic Differences and Functional Analysis of MET Mutations in Lung Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15 (18): 5714–23.
  46. Kumar A., Petri E.T., Halmos B., Boggon T.J. Structure and clinical relevance of the epidermal growth factor receptor in human cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1742–51.
  47. Kwak E.L., Bang Y.J., Camidge D.R. et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N. Eng. J. Med.* 2010; 363: 1693–703.
  48. Larsen J.E., Minna J.D. Molecular biology of lung cancer: clinical implications. *Clin. Chest. Med.* 2011; 32 (4): 703–40.
  49. Laurent-Puig P., Lieve A., Blons H. Mutations and response to epidermal growth factor receptor inhibitors. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15 (4): 1133–9.
  50. Li A.R., Chitale D., Riely G.J. et al. EGFR mutations in lung adenocarcinomas: clinical testing experience and relationship to EGFR gene copy number and immunohistochemical expression. *J. Mol. Diagn.* 2008; 10 (3): 242–8.
  51. Lipson D., Capelletti M., Yelensky R. et al. Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies. *Nat. Med.* 2012; 18: 382–4.
  52. Lo F.Y., Chang J.W., Shou I. et al. The database of chromosome imbalance regions and genes resided in lung cancer from Asian and Caucasian identified by array-comparative genomic hybridization. *BMC Cancer.* 2012; 12: 235.
  53. Lynch T.J., Bell D.W., Sordella R. et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2129–39.
  54. Malchers F., Dietlein F., Schöttle J. et al. Cell-Autonomous and Non-Cell-Autonomous Mechanisms of Transformation by Amplified FGFR1 in Lung Cancer. *Cancer Discovery.* 2014; 4 (2): 246–57.
  55. Mantripragada K., Khurshid H. Targeting genomic alterations in squamous cell

- lung cancer. *Front Oncol.* 2013; 3: Article 195: 1–9.
56. McCarthy W.J., Meza R., Jeon J., Moolgavkar S. Lung cancer in never smokers Epidemiology and risk prediction models. *Risk Anal.* 2012; 32 (Suppl. 1): 69–84.
  57. Mitsudomi T. Advances in target therapy for lung cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2010; 40: 101–6.
  58. Mok T.S. Personalized medicine in lung cancer: What we need to know. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2011; 8: 661–8.
  59. Nanjo S., Yamada T., Nishihara H. Ability of the Met Kinase Inhibitor Crizotinib and New Generation EGFR Inhibitors to Overcome Resistance to EGFR Inhibitors. *PLoS One.* 2013; 8 (12): e84700.
  60. Normanno N., De Luca A., Bianco C. et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer. *Gene.* 2006; 366 (1): 2–16.
  61. Ohashi K., Sequist L.V., Arcila M.E. Characteristics of Lung Cancers Harboring NRAS Mutations. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19 (9): 2584–91.
  62. Ohtsuka K., Ohnishi H., Kurai D. et al. Familial lung adenocarcinoma caused by the EGFR V843L germ-line mutation. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (8): 191–2.
  63. Paez J.G., Janne P.A., Lee J.C. et al. Egfr mutations in lung cancer: Correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science.* 2004; 304: 1497–500.
  64. Paik P.K., Arcila M.E., Fara M. et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (15): 2046–51.
  65. Pan Y., Wang R., Ye T. et al. Comprehensive Analysis of Oncogenic Mutations in Lung Squamous Cell Carcinoma with Minor Glandular Component. *Chest.* 2013; Oct 24. doi: 10.1378/chest.12-2679.
  66. Pao W., Miller V., Zakowski M. et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancer from «never smokers» and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *PNAS.* 2004; 101 (36): 13306–11.
  67. Pao W., Wang T.Y., Riely G.J. et al. KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to Gefitinib or Erlotinib. *PLOS medicine* 2005; 2 (1): e17, 0057–0061.
  68. Petrelli F., Borgonovo K., Cabiddu M., Barni S. Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of 13 randomized trials. *Clin. Lung Cancer.* 2012; 13: 107–14.
  69. Pirker R., Pereira J.R., Szczesna A. et al. FLEX Study Team. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet.* 2009; 373 (9674): 1525–31.
  70. Riely G.J., Kris M.G., Rosenbaum D. et al. Frequency and distinctive spectrum of KRAS mutations in never smokers with lung adenocarcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 5731–4.
  71. Rikova K., Guo A., Zeng Q. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell.* 2007; 131: 1190–203.
  72. Rosell R., Taron M., Reguart N. et al. Epidermal Growth Factor Receptor Activation: How Exon 19 and 21 Mutations Changed our Understanding of the Pathway. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12 (240): 7222–31.
  73. Rosell R., Moran T., Queralt C. et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 958–67.
  74. Rothschild S.I., Gautschi O. Crizotinib in the treatment of non-small cell lung cancer. *Clin. Lung Cancer.* 2013; 14: 473–80, 1–90.
  75. Sequist L.V., Joshi V.A., Janne P.A. Response to Treatment and Survival of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Undergoing Somatic EGFR Mutation Testing. *Oncologist.* 2007; 12: 90–8.
  76. Sequist L.V., Yang J.C., Yamamoto N. et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexid in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (27): 3327–34.
  77. Sharma S.V., Settleman J. Erbsbs in lung cancer. *Exper. Cell Res.* 2009; 315: 557–71.
  78. Shaw A.T., Kim D.W., Nakagawa K. et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (25): 2385–94.
  79. Shigematsu H., Takahashi T., Nomura M. et al. Somatic Mutations of the HER2 Kinase Domain in Lung Adenocarcinomas. *Cancer Res.* 2005; 65 (5): 1642–6.
  80. Sholl L.M., Long K.B., Hornick J.L. Sox2 expression in pulmonary non-small cell and neuroendocrine carcinomas. *Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2010; 18 (1): 55–61.
  81. Soda M., Choi Y.L., Enomoto M. et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small cell lung cancer. *Nature.* 2007; 448: 561–6.
  82. Sonobe M., Kobayashi M., Ishikawa M. et al. Impact of KRAS and EGFR Gene Mutations on Recurrence and Survival in Patients with Surgically Resected Lung Adenocarcinomas. *Ann. Surg. Oncol.* 2011; 19 Suppl 3: 347–54. doi: 10.1245/s10434-011-1799-8.
  83. Suzuki M., Shigematsu H., Hiroshima K. et al. Epidermal growth factor receptor expression status in lung cancer correlates with its mutation. *Hum. Pathol.* 2005; 36: 1127–34.
  84. Takahashi T., Sonobe M., Kobayashi M. et al. Clinicopathologic features of non-small-cell lung cancer with EML4-ALK fusion gene. *Ann. Surg. Oncol.* 2010; 17: 889–97.
  85. Takamochi K., Oh S., Suzuki K. Differences in EGFR and KRAS mutation spectra in lung adenocarcinoma of never and heavy smokers. *Oncol. Lett.* 2013; 6 (5): 1207–12.
  86. Takeuchi K., Soda M., Togashi Y. et al. «RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer», *Nature Medicine.* 2012; 18 (3): 378–81.
  87. Togashi Y., Soda M., Sakata S. et al. KLC1-ALK: a novel fusion in lung cancer identified using a formalin-fixed paraffin-embedded tissue only. *PLoS ONE.* 2012; 7 (2): Article ID e31323.
  88. Tran T.N., Selinger C.I., Kohonen-Corish M.R. et al. Fibroblast Growth Factor Receptor 1 (FGFR1) copy number is an independent prognostic factor in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2013; 81 (3): 462–7.
  89. Weir B.A., Woo M.S., Getz G. et al. Characterizing the cancer genome in lung adenocarcinoma. *Nature.* 2007; 450: 893–8.
  90. Wheeler D.L., Dunn E.F., Harari P.M. Understanding resistance to EGFR inhibitors—impact on future treatment strategies. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2010; 7: 493–507.
  91. West L., Vidwans J.S., Campbell N.P. et al. A Novel Classification of Lung Cancer into Molecular Subtypes. *PLoS ONE.* 2012; 7 (2): Article ID e31906.
  92. Wu J.Y., Yu C.J., Chang Y.C. et al. Effectiveness of tyrosine kinase inhibitors on «uncommon» epidermal growth factor receptor mutations of unknown clinical significance in non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17 (11): 3812–21.
  93. Wu K., House L., Liu W., Cho W.C.S. Personalized Targeted Therapy for Lung Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2012; 13: 11471–96.
  94. Yamamoto H., Shigematsu H., Nomura M. et al. PIK3CA mutations and copy number gains in human lung cancers. *Cancer Res.* 2008; 68: 6913–21.
  95. Yang S.-H. Molecular Basis of Drug Resistance: Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors and Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul).* 2013; 75 (5): 188–98.
  96. Yip P.Y., Cooper W.A., Kohonen-Corish M.R. et al. Phosphorylated Akt expression is a prognostic marker in early-stage non-small cell lung cancer. *J. Clin. Pathol.* 2013; 21. doi: 10.1136.
  97. Yuan T.L., Cantley L.C. PI3K pathway alterations in cancer: variations on a theme. *Oncogene.* 2008; 27 (41): 5497–510.
  98. Zhang Z., Stiegler A.L., Boggon T.J. et al. EGFR-mutated lung cancer: a paradigm of molecular oncology. *Oncotarget.* 2010; 1 (7): 497–514.
  99. Zhang Y., Sun Y., Pan Y. et al. Frequency of driver mutations in lung adenocarcinoma from female never-smokers varies with histological subtypes and age at diagnosis. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18 (7): 1947–53.
  100. Zhu J.Q., Zhong W.Z., Zhang G.C. Better survival with EGFR exon 19 than exon 21 mutations in gefitinib-treated non-small cell lung cancer patients is due to differential inhibition of downstream signals. *Cancer Lett.* 2008; 265 (2): 307–17.
  101. Zhou W., Christiani D.C. East meets West: ethnic differences in epidemiology and clinical behaviors of lung cancer between East Asians and Caucasians. *Clin. J. Cancer.* 2011; 30 (5): 287–92.
  102. Zmajkovicova K., Jesenberger V., Catalanotti F. et al. EK1 Is Required for PTEN Membrane Recruitment, AKT Regulation, and the Maintenance of Peripheral Tolerance. *Mol. Cell.* 2013; 50 (1): 43–55.

Поступила 29 мая 2014 г.