

Особливості молекулярного «портрету» раку легені у молодих пацієнтів

В основі розвитку пухлинної клітини лежать різні мутації генів. Певний набір мутацій визначає унікальний характер онкологічного захворювання, тобто якщо патоморфологічний тип пухлини у двох пацієнтів і є однаковим, хвороба у них може мати різний перебіг. За останні роки уявлення про молекулярний «портрет» окремих пухлин змінилося, і сьогодні відома велика кількість клінічно значущих мутацій, які потенційно можуть бути таргетними для певних лікарських засобів. З цього погляду існує потреба у дослідженні сотні генів, які можуть бути пов'язані із розвитком онкологічного процесу. Це стало можливим із впровадженням комплексного геномного профілювання методом секвенування наступного покоління (next generation sequencing, NGS) із гібридним захопленням. На відміну від інших варіантів дослідження геному пухлини (наприклад, виявлення «гарячих точок» мутагенезу), NGS методом гібридного захоплення дозволяє визначати 4 класи геномних змін (заміни, дуплікації, інсерції та делеції, транслокації) на широкій ділянці ДНК та виявити не лише типові, а й непередбачувані, рідкісні, але клінічно важливі мутації. У результаті комплексного геномного профілювання лікар і пацієнт отримують унікальний молекулярний «портрет» пухлини, що дозволяє одразу призначити відповідну таргетну терапію, яка буде найбільш ефективною та безпечною.

Foundation Medicine® запроваджує персоналізовану медицину

Для підтримки світового тренду персоналізованої медицини Roche і Foundation Medicine® об'єднали зусилля з метою забезпечення доступу до послуги з комплексного геномного профілювання пацієнтів з онкологічними захворюваннями у всьому світі. Компанія Foundation Medicine® пропонує такі тести: FoundationOne® CDx та FoundationOne® Liquid CDx для дослідження всіх солідних пухлин та FoundationOne® Heme — для онкогематологічних захворювань і саркоми.

Комплексне геномне профілювання за одну процедуру-дослідження дозволяє виявити чотири основні класи геномних змін, що дає цінну інформацію для персоналізованого вибору терапії.

Крім того, результати аналітичного дослідження одночасно включають інформацію про мікросателітну нестабільність і мутаційне навантаження пухлини, які дозволяють визначити потенційних кандидатів на проведення імунотерапії. Мікросателітна нестабільність і мутаційне навантаження пухлини є важливими геномними біомаркерами, які разом з даними про ліганд 1 рецептора програмованої клітинної смерті (PD-L1) надають інформацію про те, чи буде ефективною імунотерапія у кожному конкретному випадку.

Завдяки комплексному геномному профілюванню змінилося розуміння молекулярної біології пухлин, що відкрило нові можливості лікування хворих, створення таргетних препаратів та їх прицільного застосування.

Уже протягом кількох десятиліть лідируючі позиції у структурі смертності внаслідок онкопатології займає рак легені. Соціальна значущість проблеми є потужним стимулом для розроблення послідовних та ефективних стратегій для своєчасного виявлення та лікування хворих.

Рак легені є однією з найпоширеніших злоякісних пухлин у світі. Згідно з оцінками експертів GLOBOCAN — глобальної програми зі статистики раку, у 2020 р. було зафіксовано 2,2 млн нових випадків раку легені (11,4% від усіх нових випадків раку різної локалізації) та 1,8 млн смертей (18,0% від загальної кількості летальних випадків внаслідок раку) від раку цієї локалізації (H. Sung et al., 2021). Незважаючи на те що серед пацієнтів з раком легені не так часто трапляються молоді люди та підлітки, на основі даних Статистики раку (2016) та Програми спостереження, епідеміології та кінцевих результатів (SEER) за 2009-2013 рр. лише

у США від раку цієї локалізації щороку помирає близько 13 тис. молодих осіб.

Отже, прогноз раку легені, клініко-патоморфологічні та геномні особливості пухлин у молодих осіб є надзвичайно перспективним напрямом досліджень.

Пропонуємо нашим читачам ознайомитися з особливостями молекулярного «портрету» раку легені у молодих осіб і підлітків (у підлітків рак легені визначають дуже рідко) з акцентом на недрібноклітинному раку легені (НДРЛ), визначеними на підставі огляду даних електронних баз MEDLINE, PubMed Central, Embase та Cochrane Library CENTRAL за останні 10 років. До систематичного огляду були включені публікації англійською мовою, у яких до групи молодих пацієнтів належали особи ≤50 років та у яких вивчали альтерації зародкових ліній або соматичні альтерації. Для огляду було відібрано 23 публікації (D. Vinal et al., 2021).

Вікові характеристики пацієнтів з раком легені

Зазвичай до групи молодих пацієнтів включають осіб, вік яких на момент встановлення первинного діагнозу становить від 15 до 39 років. Однак вікові межі серед хворих на рак легені є темою для дискусій у науковій спільноті, й у різних дослідженнях вони відрізняються. Велика частина дослідників використовувала вік 40 років як гранично допустимий для молодого пацієнта, інші включали до цієї групи хворих віком від 30 до 50 років. Це зумовлено тим, що вік не є стійкою характеристикою, і в кожному віковому діапазоні можуть спостерігатися різні фактори ризику, клініко-патологічні та генетичні особливості пухлини.

Демографічні та клініко-патологічні особливості пацієнтів з раком легені

Медіана віку хворих на рак легені становить 71 рік, однак майже третина пацієнтів помирає до 65 років. У молодих осіб рак легені є відносно рідкісним явищем, зокрема у віковій категорії до 35 років реєструється близько 15 тис. випадків за рік (F. Bray et al., 2018; <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>). Незважаючи на те що у структурі захворюваності на злоякісні новоутворення у молодих осіб рак легені посідає лише 18-те місце, у структурі смертності він займає 11-те місце. У багатьох публікаціях йдеться про те, що серед молодих хворих на рак легені переважають жінки. Результати досліджень, у яких порівнювали історію куріння у пацієнтів з раком легені старшого та молодого віку, показали значно менший вплив цієї шкідливої звички на розвиток хвороби у молодих осіб.

Когорті молодих пацієнтів з раком легені також притаманні певні відмінності, пов'язані з гістологічним типом пухлин. НДРЛ залишається найпоширенішим типом раку легені, у молодих осіб частіше виявляють

аденокарциному легені. У попередніх дослідженнях було показано, що симптоми раку легені у пацієнтів молодого віку проявляються пізніше, більше клінічних проявів виникають уже на запущеній стадії (A.T. Skarin et al., 2001). Це може бути пов'язано з меншою настороженістю молодих осіб щодо раку, кращим загальним станом здоров'я молоді, що може маскувати симптоми. Більшість даних свідчать про значно вищу частоту виявлення раку на стадії метастатичної хвороби в осіб молодого віку.

Геномне профілювання у молодих хворих на рак легені

Менший вплив куріння та більша частота аденокарциноми у молодих пацієнтів з раком легені, порівняно з пацієнтами старшого віку, є свідченням наявності певних особливостей у молекулярному «портреті» пухлини у цієї вікової категорії. В епоху персоналізованої медицини та таргетної терапії ця відмінність є особливо важливою.

Поступово накопичуються дані, які вказують на певну різницю між молекулярним профілем аденокарциноми у пацієнтів молодого і старшого віку. Сьогодні доступні ретроспективні дані геномного профілювання пухлин, які стосуються переважно азійської популяції (лише кілька повідомлень — інших популяцій), що ускладнює узагальнення результатів для всього населення.

Деякі автори наводять цікаві дані щодо частки онкогенних геномних альтерацій у молодих пацієнтів з аденокарциномою легені порівняно з хворими старшого віку. У 4 із 6 повідомлень йдеться про те, що у молодих пацієнтів з аденокарциномою легені частка онкогенних геномних альтерацій є значно вищою (S.G. Wu et al., 2018; H. Hou et al., 2018; L. Chen et al., 2019; A.G. Sacher et al., 2016). Зокрема, у дослідженні L. Chen та співавт. (2019) за участю великої когорти молодих пацієнтів з аденокарциномою легені (n=181) у 84% хворих віком до 40 років були виявлені таргетні геномні альтерації, порівняно з 66% у пацієнтів старшого віку. Нещодавно A.G. Sacher та співавт. (2016) опублікували результати дослідження Інституту з вивчення раку Дана-Фарбера. У нього було включено 2237 хворих на НДРЛ різних етнічних груп, яким проводили генотипування відповідно до стандартного протоколу (у тому числі за допомогою NGS). Серед пацієнтів, яких обстежували на наявність п'яти таргетних геномних альтерацій (*EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *HER2*, *BRAF*), у пацієнтів ≤50 років їх виявляли частіше, ніж у старших (68 та 52% відповідно; P<0,01). В інших дослідженнях частота таргетних альтерацій у хворих молодого віку коливалася в межах 52-91%. Що стосується мутації *EGFR* у молодих хворих з аденокарциномою легені, то дані у різних дослідженнях відрізняються. У дослідженні PIONEER не виявлено кореляції частоти виникнення вказаної мутації з віком, однак слід

враховувати обмеження цього дослідження (етнічна належність, ретроспективний характер дослідження; Y. Shi et al., 2014). У 7 з 14 досліджень, включених у систематичний огляд, була виявлена статистично значуща різниця у поширеності мутації *EGFR* у пацієнтів різних вікових груп, а у 4 – навпаки – мутацію *EGFR* частіше виявляли у старших хворих з аденокарциномою легені. Примітно, що специфічні мутації *EGFR* у молодих і літніх пацієнтів можуть варіювати. Зокрема, *EGFR* Del19 частіше зустрічається у молодих хворих, а *L858R* – у літніх осіб (L. Chen et al., 2019; K. Tanaka et al., 2017; W. Zhong et al., 2018). У двох дослідженнях S.G. Wu та співавт. (2017, 2018) було показано, що хоча загальні мутації у хворих молодого віку зустрічалися рідше, однак у них більш поширеними були рідкісні мутації. В інших дослідженнях було виявлено, що у молодих осіб вставки в 20 екзоні виявляють частіше, ніж у старшій віковій категорії (8 та 1% відповідно), однак мутацію *T790M de novo* фіксували здебільшого у старших хворих (L. Chen et al., 2019; K. Tanaka et al., 2017). На сьогодні наявність мутації *TP53* (яку частіше виявляють в осіб молодого віку) вважається поганим прогностичним маркером у пацієнтів з *EGFR*-позитивною аденокарциномою легені, які отримують анти-*EGFR* терапію інгібіторами тирозинкінази (H. Hou et al., 2018; K. Qin et al., 2020).

Злиття генів (наприклад, перебудова *ALK*, *ROS* та *RET*) належать до рідкісних явищ, але саме вони є найчастішими альтераціями, що ініціюють розвиток раку легені (R. Bruno et al., 2020). Було показано, що молоді пацієнти з раком легені частіше мають химерні гени, ніж пацієнти старшого віку (23,3 та 5,9% відповідно; P<0,01; S. Yang et al., 2019), зокрема здебільшого зустрічається перебудова *ALK*. У 9 з 11 досліджень, включених у систематичний огляд D. Vinal та співавт. (2021), у яких оцінювали поширеність перебудов *ALK* у різних вікових когортах хворих на НДРЛ, показано, що вони частіше зустрічаються у молодих пацієнтів. Найчастіше виявляють злиття генів *ALK* та *EML4* (у 80,8% випадків – у пацієнтів молодого віку; P. Tian et al., 2020). Також у молодих хворих фіксували такі рідкісні химерні гени: *CHRNA7-ALK*, *TACR1-ALK*, *HIP1-ALK*, *DYSF-ALK* та *ITGAV-ALK*.

У деяких роботах наводяться дані про вищу частоту виявлення перебудов *ROS1* у молодих пацієнтів з аденокарциномою легені порівняно із хворими старшого віку, однак вони зустрічаються рідше, ніж перебудова *ALK*. Поширеність альтерацій *RET* коливається в межах 1,4-9,3%. Цікаво, що у 3 з 4 досліджень, включених у огляд, не виявлено різниці у поширеності альтерацій *RET* у різних вікових групах. Однак H. Hou та співавт. (2020), які обстежили за допомогою NGS пацієнтів з аденокарциномою легені, виявили альтерації *RET* у 9,5% осіб віком до 45 років та в 1% пацієнтів старшого віку.

Альтерації *HER2* також є досить поширеними у молодих пацієнтів. У дослідженні H. Hou та співавт. (2018) поширеність перебудови *HER2* у пацієнтів молодшого та старшого віку становила 13,8 та 4,4% відповідно. Однак результати багатьох досліджень вказують на відсутність кореляції між віком і поширеністю альтерації *HER2*. Дані щодо поширеності альтерацій *MET* вкрай обмежені.

Що стосується мутацій *BRAF* та *KRAS*, то їх частіше виявляють у хворих старшого віку (F. Li et al., 2019; K. Tanaka et al., 2019; H. Hou et al., 2020). Зокрема, у дослідженні A.G. Sachet та співавт. (2016) була зафіксована значна кореляція між поширеністю мутації *KRAS* та віком хворих на рак. Так, у вікових категоріях ≤40, 40-49, 50-59, 60-69 та ≥70 років поширеність мутацій *KRAS* склала 9; 13; 26; 34 та 27% відповідно.

Впровадження комплексного геномного профілювання пухлин технологією NGS може відкрити нові потенційні мішені для таргетної терапії у молодих пацієнтів з аденокарциномою легені.

У дослідженні W. Luo та співавт. (2018) за участю 36 пацієнтів (не курців) віком ≤45 років з аденокарциномою легені середня частота соматичних мутацій склала 4,7 мутації на мегабазу. У хворих віком ≥40 років

із соматичною мутацією *TP53* частота соматичних мутацій вища, ніж у хворих молодших 40 років. B. Yang та співавт. (2019) повідомили, що у 20 пацієнтів (вік ≤36 років) з аденокарциномою легені кількість соматичних мутацій на пухлину була такою ж, як у старших хворих. З молодим віком хворих також асоційовані мутації *FRG1* та *KMT2C*.

Дуже важливі дані отримані у дослідженні H. Hou та співавт. (2018). У ньому були проаналізовані зразки пухлини після резекції аденокарциноми легені у хворих до 45 років, які порівнювали із зразками тканини в осіб старших 46 років. Методом NGS були виявлені значні відмінності у молекулярному «портреті» пухлин у пацієнтів молодого та літнього віку.

У 90,8% молодих пацієнтів були зафіксовані потенційно таргетні альтерації порівняно з 85,6% у пацієнтів старшого віку. Крім того, у 80,5% молодих хворих були виявлені генетичні альтерації, які відповідали затвердженням Національної онкологічної мережі США (NCCN) методам терапії, порівняно з 54,4% у літніх осіб.

На сьогодні все більше клінічних настанов віддають перевагу комплексному геномному профілюванню за допомогою методу NGS, а не кільком тестам на виявлення однієї конкретної мутації. NGS з великими генетичними панелями є найбільш поширеним і доступним методом визначення молекулярного «портрету» пухлини, що застосовується при різних формах раку. Зокрема, Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) у 2017 р. затвердило дослідження FoundationOne® CDx(F1CDx) та MSK-IMPACT.

Геномні альтерації зародкових ліній у молодих пацієнтів з раком легені

Пацієнти з раком легені не вважаються такими, що мають високу спадкову схильність до розвитку раку. Однак результати недавніх досліджень свідчать про наявність зв'язку між деякими альтераціями зародкових ліній (*EGFR T790M*, *TP53*, *BRCA*, *HER2*, *YAP1*, *CHECK2* та ін.) і деякими спадковими формами раку легені (V.T.L. de Alencar et al., 2020). Тому виникає логічне питання: чи слід проводити аналізи на визначення цих альтерацій, особливо у молодих хворих на рак легені? Клінічні настанови NCCN та Європейського товариства медичної онкології (ESMO) рекомендують проводити аналіз зародкових ліній на наявність *EGFR T790M* пацієнтам із соматичною мутацією *EGFR T790M de novo*.

У дослідженні B. Yang та співавт. (2019) у 5 з 20 обстежених пацієнтів виявлено мутації зародкових ліній; одна з них була потенційно патогенним варіантом (p.R141H) у *TP53*, що, як відомо, викликає синдром Лі – Фраумені. Нещодавно були опубліковані результати дослідження L. Mezquita та співавт. (2020), у якому провели геномне профілювання пухлини у 21 пацієнта з раком легені та синдромом Лі – Фраумені. Науковці виявили, що 90% хворих мали соматичні онкогенні драйверні мутації, включаючи мутації *EGFR* у 18 пацієнтів, з них 12 хворих мали делецію 19 екзона. Крім того, H. Hu та співавт. (2018) показали, що в 1% випадків НДРЛ (у 64 з 6220 пацієнтів) мала місце патогенна мутація *BRCA1/2*.

Збільшення доступності NGS у клінічній практиці може мати велику користь для виявлення пацієнтів з підозрілими соматичними мутаціями, особливо *EGFR T790MF*, *BRCA* та *TP53*, які з часом можуть призвести до альтерацій зародкових ліній.

Лікування та прогноз у молодих пацієнтів з раком легені

Результати одного з найбільших досліджень із використанням Національної бази даних раку (NCDB), у яке включили інформацію про 173 856 пацієнтів за 2003-2009 рр., продемонстрували значно вищу 5-річну виживаність молодих пацієнтів (P<0,001). Різниця була більш клінічно значущою на ранніх стадіях раку. Абсолютна різниця 5-річної загальної виживаності на I та II стадіях раку (відповідно до 7-ї версії

класифікації AJCC) між обома групами становила 25%, тоді як на IV стадії – лише 2%.

Результати комплексного геномного профілювання пухлини можуть значно вплинути на стратегію лікування молодих пацієнтів з раком.

В одноцентровому дослідженні L. Chen та співавт. (2019), у якому половині молодих пацієнтів з аденокарциномою легені виконували NGS, було встановлено, що результати тесту значно впливали на рішення щодо лікування, і завдяки цьому дослідженню більше пацієнтів отримали відповідну таргетну терапію.

Уже накопичені деякі дані про ефективність таргетних препаратів у пацієнтів молодого віку. У дослідженні P. Tian та співавт. (2020) було виявлено значно вищу ефективність кризотинібу у пацієнтів віком до 50 років порівняно з хворими старше 50 років (медіана виживаності без прогресування – ВБП – 17,5 та 9,0 міс відповідно). В інших дослідженнях не виявлено різниці між виживаністю пацієнтів різного віку, які отримували анти-*EGFR* або анти-*ALK* терапію інгібіторами тирозинкінази. Важливо зазначити, що молоді пацієнти з драйверними мутаціями можуть мати супутні геномні особливості, здатні впливати на відповідь на терапію та прогноз (зокрема це стосується мутації *TP53*). H. Hou та співавт. показали, що мутацію *TP53* частіше виявляли у молодих пацієнтів з *EGFR*+ аденокарциномою легені, це негативно впливало на прогноз хвороби (ВБП – 5,3 міс). Така сама тенденція виявлена в молодих хворих із *ALK*+ статусом і супутньою мутацією *TP53*.

Доцільність застосування імунотерапії у молодих пацієнтів з драйверними мутаціями є суперечливою. Більшість із цих пухлин пов'язані з низьким мутаційним навантаженням, відсутністю інфільтруючих лімфоцитів CD8 і частіше розвиваються у не курців, що пояснює незначну ефективність імунотерапії. Одночасне застосування таргетної та імунної терапії характеризується вищою токсичністю без помітної користі для пацієнта.

У цьому аспекті проведення комплексного геномного профілювання становить особливий інтерес саме у когорті пацієнтів молодого віку через високу ймовірність виявлення таргетних драйверних альтерацій. Таких підхід дозволяє не лише розпочати відповідну терапію, яка потенційно матиме вищу ефективність, а й знизити токсичність.

Таким чином, при вивченні молекулярного профілю раку легені у пацієнтів різного віку вдалося встановити певні відмінності, які підтверджують необхідність комплексного підходу до геномного профілювання для визначення потенційно таргетних мутацій. Незважаючи на те що молоді люди хворіють на рак легені рідше, у цій віковій категорії частіше мають місце інші, ніж у пацієнтів старшого віку, гістологічний тип (аденокарцинома) та особливості молекулярного «портрету» пухлини. Визначення однієї мутації не дає значної клінічної переваги, тому обстеження таких пацієнтів слід проводити за допомогою комплексного геномного профілювання на базі сучасної системи NGS із гібридним захопленням.

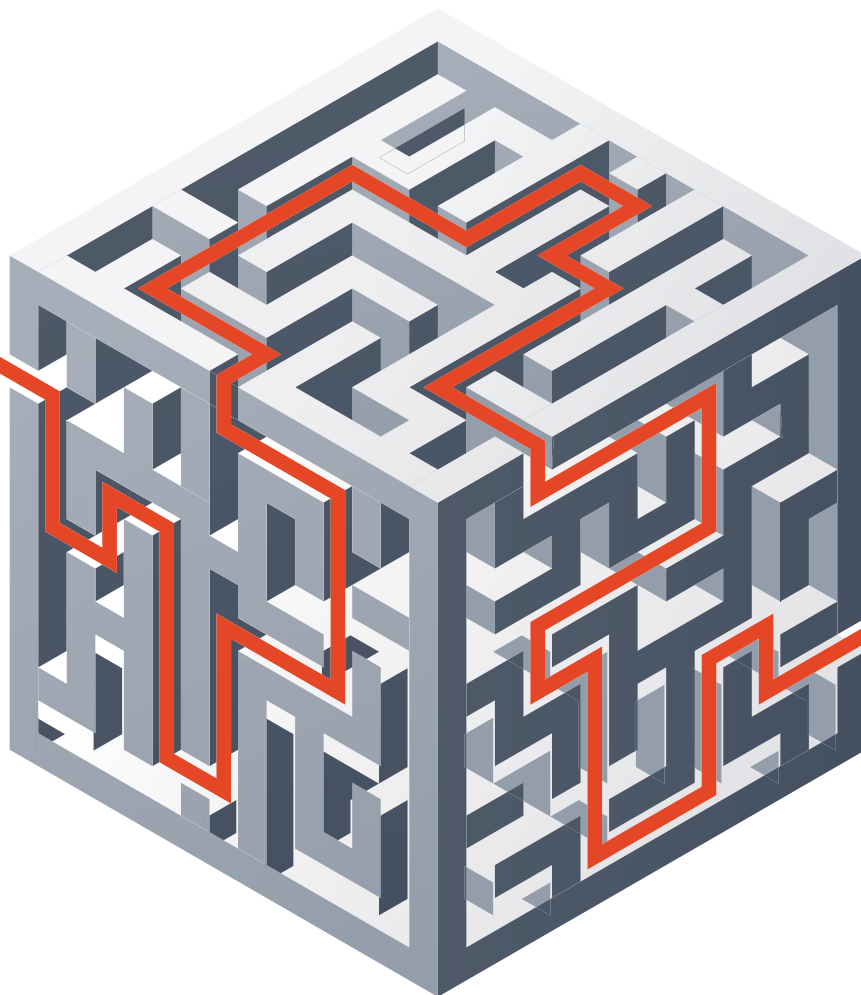
У клінічних настановах провідних міжнародних фахових спільнот рекомендовано проводити геномне тестування (зокрема, NGS методом гібридного захоплення) для вибору потенційно ефективної таргетної терапії та уникнення застосування лікарських засобів, які навряд чи будуть корисними для пацієнта. Такий підхід дозволить не лише досягти найкращого результату та мінімізувати побічні ефекти, а й не втрачати дорожочинний час пацієнта.

За матеріалами D. Vinal, D. Martinez, O. Higuera, J. de Castro. Genomic profiling in non-small-cell lung cancer in young patients. A systematic review. ESMO Open. 2021 Feb; 6(1): 100045.

Підготувала Ілона Цюпа



FOUNDATIONONE® CDx



КОЖНА ПУХЛИНА УНІКАЛЬНА

FoundationOne CDx надає можливість вибору
індивідуальної схеми лікування відповідно
до молекулярного "портрету" пухлини¹⁻³

1. FoundationOne®CDx FDA Approval, 2017. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf17/P170019a.pdf (Accessed November 2018);

2. FoundationOne®CDx FDA Approval Press Release, 2017. Available at: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm587273.htm> (Accessed November 2018);

3. FoundationOne®CDx Technical Specifications 2018. Available at: www.rochefoundationmedicine.com/ficdxtech (Accessed November 2018).

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів та спеціалістів у сфері охорони здоров'я.

Запит медичної інформації про продукти ТОВ "Рош Україна" Ви можете надіслати за електронною адресою: ukraine.medinfo@roche.com.

ТОВ "Рош Україна", 04070, м. Київ, вул. П. Сагайдачного 33, тел. +380 44 354 30 40, факс +380 44 354 30 41, ukraine.medinfo@roche.com, www.roche.ua.



FOUNDATION
MEDICINE®

