

<https://doi.org/10.36425/rehab63268>

Биомаркеры и таргетная терапия при раке легких

О.В. Шнейдер¹, Т.А. Камилова¹, А.С. Голота¹, А.М. Сарана², С.Г. Щербак^{1,3}

¹ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 40», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Комитет по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Прецизионная (таргетная) медицина предлагается в качестве новой стратегии для выявления и разработки новых высокоселективных лекарственных средств против конкретных таргетных показателей заболевания и более точного подбора лекарственных средств (тирозинкиназных ингибиторов, опухолеспецифичных моноклональных антител) для целевых групп пациентов. Прецизионная медицина может быть важным подходом к созданию новых, более безопасных терапевтических средств для пациентов с генными мутациями, абберациями или избыточной экспрессией белка. Прецизионная медицина требует понимания мутационных процессов и гетерогенности между раковыми клетками во время эволюции опухоли. Настоящий обзор кратко описывает различные виды гетерогенности и потенциальные ассоциации с лекарственной эффективностью и резистентностью к терапии, подчеркивает важность разработки функциональных биомаркеров для мониторинга лекарственной эффективности и резистентности и определения возможностей и проблем прецизионной медицины для клинической практики.

Ключевые слова: рак легких; биомаркер; таргетная медицина; резистентность; тирозинкиназные ингибиторы; моноклональные антитела.

Для цитирования: Шнейдер О.В., Камилова Т.А., Голота А.С., Сарана А.М., Щербак С.Г. Биомаркеры и таргетная терапия при раке легких. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2021;3(1):74–94. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab63268>

Поступила: 07.03.2021 **Принята:** 15.03.2021 **Опубликована:** 07.04.2021

Biomarkers and Target Therapy for Lung Cancer

O.V. Shneider¹, T.A. Kamilova¹, A.S. Golota¹, A.M. Sarana², S.G. Scherbak^{1,3}

¹ Saint Petersburg City Hospital No 40, Saint Petersburg, Russian Federation

² Health Committee of Saint Petersburg, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

Precision (target) medicine is proposed as a new strategy to identify and develop new highly selective drugs against specific targets for the disease and more precise tailoring of medicines to the target populations of patients. Precision medicine can be an important approach to create more novel and safer therapeutics (tyrosine kinase inhibitors, tumour specific monoclonal antibodies) for patients with gene mutation, aberrations, or protein over-expression. Precision medicine requires an understanding mutational processes, and heterogeneity between cancer cells during tumor evolution. The present review briefly define various heterogeneities and potential associations with drug efficacy and resistance, emphasize the importance to develop functional biomarkers to monitor drug efficacy and resistance, and define opportunities and challenges of precision medicine for clinical practice.

Keywords: lung cancer; biomarker; target medicine; resistance; tyrosine kinase inhibitors; monoclonal antibodies.

For citation: Shneider OV, Kamilova TA, Golota AS, Sarana AM, Scherbak SG. Biomarkers and Target Therapy for Lung Cancer. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2021;3(1):74–94. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab63268>

Received: 07.03.2021 **Accepted:** 15.03.2021 **Published:** 07.04.2021

Обоснование

Основной причиной смертности онкологических больных является рак легких, главным образом из-за позднего выявления. Гистопатологически рак легкого делится на два типа — мелкоклеточный (МКРЛ) и немелкоклеточный (НМКРЛ) [1]. Патология у большинства пациентов диагностируется на поздних стадиях и имеет плохой прогноз с 5-летней общей выживаемостью (ОВ) 10–15%. НМКРЛ составляет 85–90% всех случаев рака легких. Наиболее частые гистологические подтипы НМКРЛ — аденокарцинома, плоскоклеточный рак и крупноклеточная карцинома легкого. Другие подтипы, включая саркоматоидную карциному и нейроэндокринную крупноклеточную карциному, составляют незначительную долю от общего числа случаев НМКРЛ. Межопухолевая гетерогенность с соматическими изменениями отмечена в гистопатологических подтипах опухолей, а внутриопухолевая гетерогенность — в биоптатах одной и той же опухоли и во время эволюции болезни [2]. Идентификация молекулярных аномалий у пациентов с раком легких позволила создать персонализированные таргетные методы лечения. Последняя гистологическая классификация рака легких Всемирной организации здравоохранения (2015) включает в себя генетические и иммуногистохимические аспекты различных подтипов опухоли [3].

Анализ данных секвенирования 3281 образца из 12 типов рака легких показал, что плоскоклеточный рак легких характеризуется самой высокой мутационной нагрузкой. Высокая мутационная нагрузка при раке легкого объясняется мутагенным эффектом канцерогенов, например табачного дыма. Мутационный ландшафт аденокарциномы легкого существенно отличается от плоскоклеточного рака или МКРЛ. До 10–40% мутаций тирозинкиназного домена рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) обнаружены в аденокарциномах легкого, но редко встречаются при плоскоклеточном раке и МКРЛ [4]. Мутации в генах *TP53*, *KRAS*, *LKB1*, *NF1* и *RBM10* распространены в высокотрансверсионных опухолях, а мутации в генах *EGFR*, *ERBB2*, *RB1* и *PIK3CA* — в низкотрансверсионных. Опухоли с низким мутационным грузом ассоциированы с длительным ответом на терапию, в то время как опухоли с генетической нестабильностью — с меньшей продолжительностью ответа [2].

В последнее десятилетие лечение НМКРЛ рассматривалось с позиции таргетной терапии, направленной на ключевые онкогенные мутации и блокаду

Список сокращений

ВПЗ — выживаемость без прогрессирования заболевания
 КЭА — карциноэмбриональный антиген
 МКРЛ — мелкоклеточный рак легкого
 НКМРЛ — немелкоклеточный рак легкого
 ОВ — общая выживаемость
 ЦНС — центральная нервная система
 ALK (anaplastic lymphoma kinase) — киназа анапластической лимфомы
 BRAF (B-RAF serine -threonine kinase) — онкоген аденокарциномы легких, B-гомолог вирусного онкогена RAF саркомы крыс, кодирует серинтреонинкиназу B-RAF
 DDR2 (discoidin domain receptor tyrosine kinase 2) — дискоидиновый домен рецепторной тирозинкиназы 2
 EGFR (epidermal growth factor receptor) — рецептор эпидермального фактора роста
 FDA (Food and Drug Administration) — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, ветеринарии, а также косметических, табачных и иных изделий на территории Соединенных Штатов Америки
 FGFR (fibroblast growth factor receptor) — рецептор фактора роста фибробластов
 GRP (gastrin-releasing peptide) — гастрин-высвобождающий пептид
 HER2/HER3 — мембранные белки, тирозинкиназные рецепторы 2 и 3 эпидермального фактора роста
 KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) — гомолог вирусного онкогена саркомы крыс Кирстена
 MET (mesenchymal epithelial transition factor) — фактор мезенхимально-эпителиального перехода
 NSE (neuron-specific enolase) — нейронспецифичная энолаза
 NTRK1 (neurotrophic receptor tyrosine kinase 1) — нейротрофическая рецепторная тирозинкиназа 1
 PI3K (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3 kinase) — фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназа
 RET (rearranged during transfection) — онкогенная тирозинкиназа, реаранжируемая во время трансфекции
 ROS1 (c-ros oncogene 1) — онкогенная рецепторная тирозинкиназа, клеточный гомолог трансформирующей последовательности v-ros вируса саркомы птиц
 SCC-Ag (squamous cell carcinoma-related antigen) — антиген, связанный с плоскоклеточным раком

иммунной контрольной точки. Хотя эти подходы имеют очевидные преимущества, для каждого метода характерны свои ограничения: так, высокая эффективность таргетной терапии ассоциирована с непродолжительным периодом ремиссии; блокада иммунной контрольной точки, напротив, при более низкой частоте ответа имеет, как правило, стойкое улучшение состояния [2].

Таргетная терапия немелкоклеточного рака легкого

За последнее десятилетие обнаружены геномные изменения, относящиеся к биологии НМКРЛ, которые изменили парадигму лечения с гистологически направленного подхода на биомаркероориентированный. Доцетаксел являлся золотым стандартом терапии второй линии до появления эрлотиниба (erlotinib, Tarceva®) — низкомолекулярного ингибитора первого поколения тирозинкиназного домена EGFR (tyrosine kinase inhibitor EGFR, TKI EGFR), одобренного в 2004 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) в качестве поддерживающей терапии второй и последующей линии после неудачной химиотерапии. В исследованиях III фазы установлена эффективность TKI EGFR в качестве стандарта терапии первой линии для пациентов с мутантным по *EGFR* НМКРЛ. В настоящее время лицензированы для терапии первой линии опухолей с активирующей мутацией *EGFR* три TKI EGFR — эрлотиниб, gefitinib (Iressa®) и пан-ErbB ингибитор афатиниб (afatinib, Giotrif®) [5].

Подтипы НМКРЛ на основе генотипа и гистологии имеют различные фенотипические характеристики, клиническое течение и прогноз. В частности, высокие уровни ответа (60–70%) достигаются с помощью ингибиторов EGFR эрлотиниба, gefitinиба и апатитина у пациентов с мутациями *EGFR*, а также с ингибиторами ALK (anaplastic lymphoma kinase) кризотинибом (crizotinib) и церитинибом (ceritinib) у пациентов с транслокациями *ALK*. Эти препараты ассоциируются с медианой выживаемости без прогрессирования заболевания (ВПЗ) 9–14 мес по сравнению с 5–7 мес для химиотерапии на основе платины, однако без улучшения ОВ [6].

В настоящее время парадигмы лечения наиболее резко меняются в опухолях с плоскоклеточной гистологией (25% всех случаев рака легких). Молекулярный анализ показал, что пан-ErbB-блокада может иметь терапевтическое преимущество при плоскоклеточном раке вследствие множественных генетических aberrаций в рецепторах ErbB (HER2, HER3)

и эффекторных молекулах этого сигнального пути (KRAS, BRAF, NF1, NRG1). До 20–30% опухолей гиперэкспрессируют HER2 и HER3. Афатиниб одобрен FDA и Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) в 2016 г. для терапии второй линии плоскоклеточного НМКРЛ по результатам прямого сравнения с эрлотинибом независимо от мутационного EGFR-статуса опухоли [5].

Геномные биомаркеры немелкоклеточного рака легкого

EGFR. Рецептор EGFR является членом семейства тирозинкиназных рецепторов. Связываясь с EGFR, лиганд индуцирует гомо- или гетеродимеризацию рецептора, что приводит к фосфорилированию цитоплазматической тирозинкиназы и активации различных внутриклеточных сигнальных путей, включая PI3K/AKT/mTOR и RAS/RAF/MAPK-пути, клеточной пролиферации, метастазированию и предотвращению апоптоза. Мутационный анализ гена *EGFR* в первичных опухолях у пациентов, которые ответили или не ответили на gefitinиб, идентифицировал подгруппу пациентов с сенситизирующими мутациями в этом гене, которые коррелируют с клинической чувствительностью к TKI EGFR. Гиперэкспрессия EGFR (62% случаев НМКРЛ) связана с плохим прогнозом. Высокая частота ответа (55–78%) на лечение TKI, такими как gefitinиб, эрлотиниб и афатиниб, и значительно более высокая ВПЗ у пациентов с мутантными по *EGFR* опухолями сделали TKI EGFR стандартным лечением для пациентов с этими мутациями. Однако у 50% пациентов быстро развивается резистентность и рецидив из-за появления новой мутации (T790M) в киназном домене *EGFR*, у 21% — из-за амплификации онкогена *MET* или мутации *PI3KCA* [7]. Разработаны лекарства, которые специфически ингибируют *EGFR* T790M, не влияя на *EGFR* дикого типа. Осимертиниб (osimertinib, Tagrisso®) ингибирует мутации экзонов 18, 19 и 21 *EGFR* и мутацию T790M. Частота ответа на осимертиниб у пациентов с T790M-позитивными опухолями после применения TKI EGFR первого поколения сопоставима с таковой у *EGFR* T790M-негативных пациентов, пролеченных TKI EGFR первой линии (58–61%), а медиана ВПЗ достигла 9,6 мес по сравнению с 2,8 мес. Осимертиниб обладает лучшим профилем токсичности, чем TKI EGFR первого и второго поколения. Побочные эффекты при этом (понос, сыпь, онихолизис, паронихии и т. п.), как правило, легкой/средней тяжести [5].

Пациенты с опухолями, мутантными по *EGFR*, должны получить лечение с ТКИ *EGFR* как можно скорее, в идеале — в терапии первой линии. Клинические испытания III фазы показали более высокую частоту ответа в терапии первой линии — >70%, тогда как во второй линии ТКИ *EGFR* — 27–67,4%, хотя ОВ не увеличилась. В единственном проспективном рандомизированном исследовании TORCH, в котором терапию первой линии ТКИ *EGFR* с последующей химиотерапией сравнивали с химиотерапией первой линии с последующим включением ТКИ *EGFR*, авторы пришли к выводу, что пациенты с мутациями *EGFR* получают большую пользу от ТКИ *EGFR* первой линии с последующей химиотерапией второй линии. Однако ряд ограничений исследования (пациенты не были отобраны по мутационному статусу *EGFR* — только 14,2% имели мутации *EGFR*; только 60% пациентов в обеих группах получали лечение второй линии) не позволяет делать однозначные выводы [8]. Многочисленные аргументы все же поддерживают применение ТКИ *EGFR* в терапии первой линии, а не во второй: качество жизни во время лечения афатинибом лучше по сравнению с химиотерапией первой линии, особенно у пациентов с плохим соматическим статусом; облучение мозга и его пагубные последствия для когнитивных функций у пациентов с метастазами в головной мозг могут быть отсрочены с помощью афатиниба [9, 10]; терапия ТКИ *EGFR* первой линии увеличивает вероятность эффекта у тех пациентов, чьи опухоли содержат молекулу-мишень. Эти исследования показывают, что афатиниб является высокоэффективным лекарственным средством в этой ситуации, но имеет более высокие показатели побочных эффектов по сравнению с эрлотинибом и гефитинибом [11, 12]. Токсичность эффективно контролируется, в том числе снижением доз, не влияющим на терапевтическую эффективность [13].

Если тестирование на мутацию *EGFR* не проводилось до терапии первой линии (15–35% пациентов, у которых опухолевой ткани недостаточно для анализа), оно должно быть проведено до начала терапии второй линии. Бесклеточная ДНК может быть альтернативой классической биопсии [14, 15], и, вероятно, «жидкие биопсии» станут доступными для многих известных онкогенных мутаций и мутаций резистентности в ближайшем будущем. Это может существенно изменить процесс принятия решений, так как «жидкие биопсии» позволят врачу более оперативно отслеживать развитие резистентности и более точно определять терапевтические последствия [16]. Если мутационный статус *EGFR* остается неизвестным для

решения о терапии второй линии, предпочтительно предложить ниволумаб для плоскоклеточного НМКРЛ или пембролизумаб для плоскоклеточной и невазкулярной гистологии (после химиотерапии на основе платины, если экспрессия PDL1 $\geq 50\%$). Выбором ингибиторов иммунных контрольных точек будет доцетаксел — стандарт терапии второй линии — до третьей линии или даже далее. Кроме того, в настоящее время прилагаются большие усилия по продвижению терапии, основанной на биомаркерах, для пациентов с плоскоклеточным раком легкого; ингибиторы иммунных контрольных точек будут использоваться в терапии нелеченых больных с распространенным раком легких.

В настоящее время продолжается проведение более 10 рандомизированных исследований (KEYNOTE, CHECKMATE, IMPOWER и др.): вопрос состоит в том, как будут интегрироваться ингибиторы иммунной контрольной точки — как монотерапия, одновременно или последовательно с химиотерапией [5].

Остаются и другие важные вопросы, которые могут открыть новые показания к афатинибу и другим ТКИ *EGFR*, относительно того, какой препарат наиболее эффективен для борьбы с метастазами в мозг и с редкими мутациями *EGFR*. Известно, что у пациентов с мутациями *EGFR* повышен риск распространения лептоменингеальной опухоли [17]. Проникновение через гематоэнцефалический барьер, а также клиническая эффективность были описаны для афатиниба [9, 10] и осимертиниба [18]. С целью определения наиболее эффективного препарата для лечения центральной нервной системы (ЦНС) требуется исследование мутационного спектра в метастазах головного мозга. В этом контексте неожиданно оказалось, что большинство ЦНС и лептоменингеальных метастазов негативны по *EGFR* T790M, несмотря на присутствие T790M в экстракраниальной опухоли [19]. Это аргумент против применения T790M-специфичных ТКИ *EGFR*.

Афатиниб может быть хорошим выбором для редких мутаций *EGFR* (дупликации экзонов 18–21, инсерции в экзоне 19, Del18, замены G719X, E709K, S768I, L861Q), которые вместе составляют около 10% всех мутаций *EGFR*, так как эрлотиниб, осимертиниб и гефитиниб показали слабую активность при этих мутациях [20–22]. Осимертиниб может быть эффективен при редких инсерциях в экзоне 20, а назартиниб (EGF816) — у мутантов по экзону 20. Ингибиторы *EGFR* хиназолин, гефитиниб и афатиниб доказали свою эффективность в опухолях с распространенными мутациями *EGFR* (Del19 или L858R) в сочетании с L718Q, L844V или C797S [23, 24].

Подводя итог, парадигмы терапии второй линии для пациентов с НМКРЛ в настоящее время переживают драматические изменения. Многие из протестированных в настоящее время инновационных концепций, вероятно, будут выдвигаться в терапию первой линии, в то время как другие стратегии и, возможно, показания для ТКИ EGFR (например, непрерывное блокирование ErbB после прогрессирования) могут быть приняты в терапии второй линии. Для использования всех терапевтических концепций и линий лечения существует настоятельная потребность в надежных прогностических маркерах [5].

ALK. Рецепторная тирозинкиназа ALK является членом семейства рецепторов инсулина. Реаранжировка гена *ALK* была первоначально идентифицирована в анапластической крупноклеточной лимфоме и впоследствии описана в опухолях НМКРЛ, содержащих химерный онкоген *ALK/EML4* (echinoderm microtubule-associated protein-like 4), который кодирует химерный белок с конститутивной киназной активностью. Онкоген *ALK/EML4* обнаружен в 3,7–7% НМКРЛ, обычно в аденокарциномах у молодых некурящих пациентов. Встречается слияние *ALK* с другими партнерами, например с *KIF5B* (kinesin family member 5B), *TFG* (TRK-fused gene), *KLC1* (kinesin light chain 1) и *HIP1* (huntingtin interacting protein 1), которое приводит к онкогенной трансформации. Одновременные изменения *EGFR*, *KRAS* и *ALK* описаны в 2,7% случаев аденокарциномы легкого. *ALK*-химера определяет субпопуляцию пациентов с аденокарциномой легкого, высокочувствительной (57–74%) к ингибиторам ALK, таким как кризотиниб. Пациенты, получавшие кризотиниб, продемонстрировали значительно лучшую выживаемость и частоту ответа по сравнению с пациентами, которые получали химиотерапию. Тестирование на реаранжировку *ALK* у пациентов с распространенной аденокарциномой легкого рекомендуется в клинических руководствах [25]. Однако, несмотря на первоначальный ответ, у части пациентов развилась резистентность к кризотинибу в результате вторичных мутаций в киназном домене *ALK/EML4*. В настоящее время в клинических испытаниях оценивают несколько ингибиторов ALK второго поколения для ALK-позитивного НМКРЛ (алециниб, церитиниб и AP26133) [26]. Комбинация ингибиторов киназ ALK и MAPK активна в ALK-позитивной резистентной опухоли с *MAP2K1*-активирующей мутацией. Комбинация ингибиторов EGFR и FGFR эффективна в резистентных опухолях с мутациями *EGFR* и *FGFR3*. Комбинированное ингибирование ALK и SRC (pp60c-src) эффективно при гиперакти-

вации ALK. Эти доклинические данные показывают, что разработка рациональных комбинаций лекарственных средств имеет решающее значение в противораковых и антирезистентных стратегиях [2].

KRAS. Онкоген *KRAS* (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) кодирует белок RAS-семейства мембраноассоциированных G-белков с активностью ГТФазы, который участвует в клеточной пролиферации, реорганизации цитоскелета и выживаемости. *KRAS* является медиатором тирозинкиназных рецепторов, включая EGFR, и связан с активацией RAS/RAF/MAPK/MEK/ERK и RAS/MAPK-сигнальных путей [25]. Мутации *KRAS* встречаются у 25–35% пациентов с НМКРЛ, преимущественно с аденокарциномами. Однонуклеотидные миссенс-мутации в кодонах 12 и 13 встречаются в ~95% случаев. У не куривших прежде пациентов наиболее распространенными мутациями *KRAS* являются G12D и G12V, тогда как мутация G12C наиболее ассоциирована с курением [27]. Мутация *KRAS* ассоциирована с неблагоприятным исходом и может быть негативным предиктором ответа на химиотерапию. Кроме того, она ассоциирована с повышенной вероятностью второй первичной опухоли и является предиктором резистентности к таргетной терапии с ТКИ EGFR (гефитинибом или эрлотинибом) у пациентов с НМКРЛ. Для пациентов с раком легкого и мутацией *KRAS* нет одобренных таргетных методов лечения, но есть экспериментальные. В клинических исследованиях фазы II отмечено улучшение показателей выживаемости и частоты ответа при лечении селуметинибом (ингибитор MEK1/MEK2) в комбинации с доцетакселом по сравнению с одним доцетакселом, а также при лечении сорафенибом (ингибитор RAS/RAF) [7].

ROS1. Онкоген *ROS1* кодирует рецепторную тирозинкиназу из семейства инсулиновых рецепторов. *ROS1* играет роль в дифференцировке эпителиальных клеток во время развития ряда органов, но лиганд этого рецептора не идентифицирован. Всего 1–2% НМКРЛ содержат реаранжировки *ROS1*, образующие онкогенные химеры с различными партнерами (*CD74*, *SLC34A2*, *LRIG3*, *EZR*, *SDC4*, *TPM3*, *FIG*). НМКРЛ с транслокациями *ROS1* встречаются у пациентов, которые никогда не курили и у которых есть история курения, а также в опухолях с гистологией аденокарциномы; мутации других онкогенов (*EGFR*, *KRAS*, *ALK*) обычно в них отсутствуют. Пациенты с распространенным НМКРЛ, несущим перестройку *ROS1*, получали улучшение от лечения кризотинибом с частотой ответа до 80%. В продолжающихся исследованиях фазы I и II изучается

активность кризотиниба и церитиниба (ceritinib, ингибитор ALK) в НМКРЛ с перестройкой *ROS1*¹. Руководство Национальной комплексной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN; 2014) рекомендует тестировать всех пациентов с прогрессирующей аденокарциномой легкого, негативной по EGFR, ALK и KRAS, на другие молекулярные маркеры, включая *ROS1*. Иммуногистохимическая оценка экспрессии белка *ROS1* обладает высокой чувствительностью (100%) и специфичностью (92–97%). Кризотиниб, который ингибирует *ROS1* и *MET* в дополнение к ALK, давал ответы у 72% пациентов с НМКРЛ поздних стадий с медианой ВПЗ 19,2 мес; медиана длительности ответа — 17,6 мес [7].

HER2. Онкоген *HER2* (human EGFR 2, ERBB2) кодирует тирозинкиназный рецептор семейства ERBB. В составе гетеродимера с другими ERBB-рецепторами он активирует MAPK- и PI3K-пути сигнальной трансдукции, участвующие в пролиферации, дифференцировке и миграции клеток. Гиперэкспрессия и/или амплификация *HER2* обнаруживаются во многих раковых опухолях, включая 7–35% случаев НМКРЛ, и ассоциированы с плохим прогнозом. Активирующие мутации тирозинкиназного домена *HER2* обнаружены в 1,6–4% случаев рака легких. Мутации *HER2* почти всегда взаимно исключают другие онкогенные изменения при раке легкого. Скрининг аденокарцином легкого на мутацию *HER2* — метод отбора пациентов для анти-*HER2*-таргетной терапии (афатиниб и трастузумаб), которая дает ответ в 50% случаев [7].

RET. Онкоген *RET* кодирует тирозинкиназный рецептор нейротрофических факторов и участвует в пролиферации, дифференцировке и миграции клеток. До 1–2% НМКРЛ содержат химерные гены, в которых партнерами *RET* являются гены *KIF5B* (kinesin family member 5B, 90%), *CCDC6* (coiled-coil domain containing 6), *NCOA4* (nuclear receptor coactivator 4) и *TRIM33* (tripartite motif-containing 33). Перестройки *RET* обычно встречаются в низкодифференцированных аденокарциномах у молодых курильщиков и исключают другие онкогенные мутации. *RET*-индуцированный онкогенез может ингибироваться киназными ингибиторами (вандетаниб, сорафениб и сунитиниб) [7]. Пе-

рестройки *RET* ассоциированы со специфическими клинико-патологическими особенностями, такими как молодой возраст, отсутствие истории курения, гистология аденокарциномы и низкодифференцированные опухоли. У пациентов с НМКРЛ поздних стадий, несущим транслокации *RET*, кабозантиниб, ингибитор многих тирозинкиназ, в том числе *RET*, имеет клиническую активность [6].

MET. Онкоген *MET* (mesenchymal epithelial transition factor) кодирует тирозинкиназный рецептор, который, связываясь с лигандом HGF (hepatocyte growth factor) и гомодимеризуясь, активирует множественные сигнальные пути, контролирующие пролиферацию, выживание, миграцию и инвазию клеток, и является потенциальной терапевтической мишенью для лечения НМКРЛ [28]. Мутации в киназном домене *MET* приводят к конститутивной активации рецептора в 3% случаев плоскоклеточного рака легкого и 8% случаев аденокарциномы легкого. Амплификация *MET* обнаружена в 4% случаев аденокарциномы легкого и 1% плоскоклеточного рака легких, и ассоциирована с чувствительностью к ингибиторам *MET*. В НМКРЛ гиперэкспрессия белка *MET* и большое число копий гена *MET* описаны как факторы плохого прогноза. Активирующие точечные мутации гена *MET* (*METex14*), которые встречаются в 4% случаев аденокарциномы легкого, идентифицируют группу пациентов, которые могут получить пользу от лечения ингибиторами *MET*, такими как капматиниб и кризотиниб [7].

MET также вовлечен в ремоделирование тканей в контексте эпителиально-мезенхимальной трансдифференцировки, которая характеризуется потерей эпителиальной дифференцировки и деградацией эпителиального матрикса. При *MET*-инициированном раке потеря контроля этих событий приводит к инвазии и метастазированию [29]. Паттерн эпителиально-мезенхимальной экспрессии гена использовали в качестве предиктивного биомаркера резистентности к ингибитору EGFR эрлотинибу и ингибиторам сигнального пути PI3K/AKT/mTOR [30].

Дисрегуляция *MET*-пути при раке легкого происходит посредством различных механизмов, включая генную мутацию *METex14*, амплификацию и гиперэкспрессию белка. Мутация экзона 14 (*METex14*) и амплификация гена *MET* превращают *MET* в драйвер опухолевого роста при НМКРЛ. Реаранжировка гена *MET* редко встречается при раке легкого. Низкомолекулярные TKI *MET* подразделяются на мультикиназные и селективные ингибиторы. Мультикиназные ингибиторы — кри-

¹ ClinicalTrials.gov NCT01964157. An open-label, multicenter, phase II study of LDK378 in patients with non-small cell lung cancer harboring *ROS1* rearrangement; ClinicalTrials.gov NCT02183870. European trial on crizotinib in *ROS1* translocated lung cancer (EUCROSS).

зотиниб, кабозанииб, MGC265, AMG208, альтиратиниб и гольватиниб; селективные ингибиторы MET — АТФ-конкурентные агенты капматиниб (capmatinib) и тепотиниб (tepotinib) (MSC2156119J) и тивантиниб. Моноклональные антитела делятся на анти-MET-антитела (onartuzumab и emibetuzumab [LY2875358]) и анти-HGF-антитела (фиклатузумаб [AV-299] и рилотумумаб [AMG-102]). По результатам рандомизированных исследований фазы III для лечения пациентов с *EGFR*- и *ALK*-мутантным легочным раком одобрены 7 ТКИ. Более 20 агентов против MET или его лиганда фактора HGF проходят доклинические и клинические испытания в разных популяциях [31].

Гиперэкспрессия MET коррелирует со стадией рака, ассоциирована с плохим исходом при раке легкого и служит предиктивным биомаркером плохого ответа на таргетную терапию [31]. Опухоли IV стадии с измененным *METex14* имеют более высокую вероятность гиперэкспрессии MET по сравнению с раком легкого стадий IA–IIIB *METex14* [32]. Амплификации MET обнаруживаются в 2–4% нелеченых опухолей НМКРЛ [33]. Изменения *METex14* обнаруживаются в 3–4% образцов аденокарциномы легкого, что сравнимо с частотой реаранжировок *ALK* в легочных раках. Эти мутации происходят в опухолях у пациентов более старшего возраста с более низким процентом некурящих, по сравнению с пациентами, чьи опухоли содержат другие онкогены. Изменения *METex14* — фактор плохого прогноза и низкой ОВ [34].

Изменения *METex14* являются взаимоисключающими с другими драйверами рака легкого. Ни у одного из пациентов с неплоскоклеточным НМКРЛ с изменениями *METex14* нет активирующих мутаций в генах *KRAS*, *EGFR* и *ERBB2*, реаранжировок с участием *ALK*, *ROS1* или *RET*. Но изменения *METex14* могут перекрываться с амплификацией MET и *MDM2*. Изменения *METex14* обнаруживаются в аденокарциномах легких, но значительно чаще в саркоматоидных карциномах легких, очень агрессивной и рефрактерной к лечению формы рака легкого [33]. До 20–30% саркоматоидных карцином содержат изменения *METex14*.

Амплификация MET вызывает конститутивную активацию MET-киназы и нарушает регуляцию сигналинга. Тестирование MET-амплификации и мутаций *METex14* должно проводиться во всех испытаниях ТКИ MET для ретроспективного исследования дифференциальных ответов на основе статуса амплификации MET. Частичная ремиссия получена у 17% пациентов со средним уровнем и у 50% пациен-

тов с высоким уровнем MET-амплификации. Ответа не наблюдалось у пациентов с MET-амплификацией низкого уровня. MET-сигналинг пересекается с другими сигнальными путями. Комбинированная терапия ингибиторами MET и EGFR пациентов с НМКРЛ основана на синергизме MET и EGFR в легочном онкогенезе как при *EGFRwt* (дикого типа), так и с мутантным *EGFR* и приобретенной резистентностью к ТКИ EGFR. Хотя большинство мутантных по *EGFR* опухолей развивают резистентность к терапии ТКИ EGFR через приобретенную мутацию T790M, активация MET-сигналинга представляет собой другой механизм приобретенной резистентности, вызванной активацией пути PI3K. Изменения *METex14* не ассоциированы с приобретенной резистентностью мутантных по *EGFR* опухолей легких к терапии ТКИ EGFR [31].

Интерес к лечению больных раком легкого с гиперэкспрессией MET первоначально касался комбинаций эрлотиниба и онартузумаба. Пациенты с НМКРЛ были рандомизированы на эрлотиниб ± онартузумаб. Ответ (улучшение ОВ и ВПЗ) был получен только у пациентов, чьи опухоли имели высокий уровень экспрессии MET. В фазе II исследования терапии эмибутузумаб ± эрлотиниб частота объективного ответа была выше в обеих группах (комбинированной и монотерапии) у пациентов с количеством MET-позитивных клеток ≥60%, чем при ≥10% [35]. Среди пациентов с мутацией *EGFR* и приобретенной резистентностью к ТКИ EGFR, которые получали лечение комбинацией гефитиниба и капматиниба, частота ответа на терапию составила 40% у пациентов с числом копий *MET* ≥5 и 0% у пациентов с числом копий <5. Несмотря на то, что исследование MET-сигналинга в качестве драйвера онкогенеза длится более трех десятилетий, прогресс в области технологий и надлежащий отбор пациентов вновь активизировали поиск эффективного средства таргетной терапии рака легких с изменениями *METex14* и/или MET-амплификацией. Поиск критериев для оптимального использования комбинации ингибиторов MET и EGFR, где MET действует как драйвер онкогенеза, продолжается [31].

BRAF. Онкоген *BRAF* кодирует серин-треонинкиназу, которая является элементом RAS/RAF/MEK/ERK-сигнального пути и способствует клеточной пролиферации и выживанию. Мутации *BRAF* обнаружены в 1–3% случаев НМКРЛ, половина из них V600E. Другие мутации, представленные в НМКРЛ, — G469A и D594G. Мутации *BRAF* исключают присутствие других онкогенных изменений (*EGFR*, *KRAS* и *ALK*). НМКРЛ с мутацией

в гене *BRAF* — в основном аденокарциномы; пациенты с мутациями *BRAF* обычно являются курильщиками или бывшими курильщиками. У пациентов с НМКРЛ, мутантными по *BRAF V600E*, прогноз хуже, чем у пациентов с *BRAF* дикого типа (*BRAFwt*). Эти пациенты отвечают на лечение ингибиторами *BRAF* и МЕК. Ингибиторы вемурафениб (*vemurafenib*) и дабрафениб (*dabrafenib*) обладают высокой селективной активностью в отношении *V600E*-мутантной киназы *BRAF* с общей частотой ответов 33–42% [36].

PI3K. Гетеродимерные липидкиназы PI3K (*phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3 kinase*) состоят из каталитических и регуляторных субъединиц и являются частью нескольких сигнальных путей, регулирующих клеточный рост, трансформацию, адгезию, апоптоз и подвижность. Ген *PIK3CA* (PI3K catalytic subunit alpha) кодирует каталитическую α -субъединицу p110 PI3K. Амплификации, делеции и соматические мутации *PIK3CA* зарегистрированы во многих опухолях, включая рак легких. *PIK3CA* является одним из наиболее часто мутирующих онкогенов человека наряду с *KRAS*. Мутации обнаруживаются у 1–4% пациентов с НМКРЛ, чаще в плоскоклеточной карциноме легких, чем в аденокарциноме (6,5 против 1,5%). Однако мутации *PIK3CA* не ассоциированы с какими-либо клинико-патологическими особенностями. Мутации *PIK3CA* в мутантных по *EGFR* опухолях легкого являются негативным предиктором у пациентов с НМКРЛ, получающих ТКИ *EGFR*. PI3KCA и ее эффекторы mTOR и АКТ являются потенциальными мишенями для таргетной терапии НМКРЛ [7].

NTRK1. Онкоген *NTRK1* (*neurotrophic receptor tyrosine kinase 1*) кодирует нейротрофическую рецепторную тирозинкиназу. *NTRK1* участвует в регуляции роста и дифференцировке клеток путем активации нескольких сигнальных путей. Около 3% аденокарцином легкого содержат конститутивно активированные онкогенные химерные гены *NTRK1/MPRIIP* (*myosin phosphatase RHO-interacting protein*) и *NTRK1/CD74* [7].

FGFR. Ген *FGFR* (*fibroblast growth factor receptor*) кодирует рецепторную тирозинкиназу, которая, связываясь с лигандом, димеризуется и активирует сигнальные пути *RAS/MAPK* и *PI3K/AKT/mTOR*, способствуя пролиферации, выживанию, подвижности и инвазии клеток. При раке наиболее частыми механизмами активации являются амплификация, соматические миссенс-мутации и хромосомные транслокации гена *FGFR*. Амплификация *FGFR1* встречается при плоскоклеточном раке

легкого (20%), аденокарциноме (3%), чаще у курильщиков. Кроме амплификации *FGFR*, в опухоли могут присутствовать мутации *TP53* и *PIK3CA* и амплификация гена *PDGFRA* (*platelet-derived growth factor receptor A*). Соматические мутации *FGFR2* и *FGFR3* обнаружены в 6% случаев плоскоклеточной карциномы легкого. Ингибиторы *FGFR* (*dovitinib*, *nintedanib*, *ponatinib* и *AZD4547*) проходят клинические испытания фазы I и II [7].

DDR2. Ген *DDR2* (*discoidin domain receptor tyrosine kinase 2*) кодирует тирозинкиназный рецептор, который экспрессируется в мезенхимальных тканях и связывает фибриллярный коллаген в качестве лиганда. Рецептор *DDR2* активирует митогенные сигнальные пути и способствует пролиферации, выживанию и миграции клеток. Мутации *DDR2* встречаются в 3–4% случаев плоскоклеточной карциномы легкого и 0,5% аденокарцином, только у курильщиков. Других значимых ассоциаций с клинико-патологическим статусом не обнаружено. Мутации *DDR2* ассоциированы с ответом на мультикиназный ингибитор дазатиниб у пациентов с плоскоклеточной карциномой легких [7].

Вопросы, на которые предполагается получить ответы в ходе текущих испытаний, следующие:

- 1) приводит ли таргетная терапия ТКИ к улучшению ОВ, которая остается наиболее подходящей конечной точкой в адъювантной группе, где целью является излечение;
- 2) продолжительность терапии;
- 3) следует ли использовать ТКИ в дополнение или вместо адъювантной химиотерапии на основе платины.

Текущие исследования включают в себя применение ТКИ у пациентов с резецированным НМКРЛ, несущим активирующую мутацию в гене *EGFR* или транслокацию *ALK*. Проведенные до сих пор испытания поддерживают улучшение DFS, но не ОВ, и многочисленные текущие исследования направлены на поиск истины относительно полезности такого подхода [37].

Гетерогенность существует между первичной опухолью и метастазами, а также между метастазами разной локализации. Метастазы могут развиваться из одного клона или группы субклонов с мутациями, отличающимися от мутаций первичной опухоли. Метастатическая опухоль развивается путем линейной или разветвленной эволюции, которая ответственна за индукцию лекарственной резистентности. Опухоли с генетической нестабильностью развиваются в метастазах. Элиминация одной группы метастатических поражений не улучшает дол-

современную выживаемость пациентов, поскольку поражение обычно имеет ~20 клональных генетических изменений [2].

Резистентность

Лекарственные средства, таргетированные против сигнальных онкопротеинов, повышают специфичность и уменьшают побочные эффекты, но легко развивают резистентность, которую трудно предсказать и преодолеть в силу ограниченного понимания роли сигнальной трансдукции в онкогенезе и гетерогенности опухолей. Резистентность относится к типу геномных изменений, которые приводят к активации альтернативных лигандов и/или рецепторов, поддерживают митогенный сигналинг, несмотря на успешное ингибирование специфической молекулярной мишени. Опухоли, которые не реагируют на начальное лечение, определяются как имеющие первичную (или *de novo*) резистентность. Опухоли, которые отвечали на начальное лечение, со временем приобретают резистентность и перестают отвечать на таргетную терапию. Наиболее перспективными и успешными являются таргетная терапия и варианты преодоления приобретенной резистентности при мутантном по *EGFR* раке легких. Мутации в гене *EGFR* присутствуют в 10–20% всех НМКРЛ с наиболее высокой частотой у женщин, некурящих людей, молодых пациентов и больных с гистологией аденокарциномы. С момента введения ТКИ и обнаружения мутаций *EGFR*, определяющих группу пациентов с распространенным НМКРЛ с сильным и долговременным ответом на эти лекарства, число исследований ингибиторов *EGFR* увеличилось экспоненциально. До 60–80% пациентов с мутациями *EGFR* первоначально реагируют на ТКИ *EGFR* первого и второго поколения со значительным улучшением как показателей ответа, так и выживаемости без прогрессирования по сравнению с перфузионной химиотерапией, однако через 8–14 мес после лечения обычно развивается резистентность [29].

Структура онкогенов-мишеней и соответствующих онкобелков имеет решающее значение для разработки лекарственного средства. Механизмы резистентности обусловлены вторичными мутациями в опухолевых клетках, такими как мутация *EGFR* T790M или амплификация гена *MET* [38]. Замена аминокислоты треонина на метионин в ключевой позиции 790 молекулы *EGFR* в результате точечной мутации придает резистентность к ТКИ *EGFR* первого поколения [2].

Активация *MET*-сигналинга представляет собой уникальный набор механизмов резистентности

к таргетной терапии, поскольку она может возникать в результате многочисленных и разнообразных молекулярных событий, включая геномную амплификацию и гиперэкспрессию лигандов, что приводит к быстрой эволюции лекарственной резистентности. Способность гиперэкспрессируемого *MET* формировать тирозинкиназные агрегаты является ключевым механизмом ее роли в эпителиально-мезенхимальной трансдифференцировке, а также лекарственной резистентности через альтернативные сигнальные пути [29]. *MET*-амплификация описана у 15–20% пациентов с мутантными по *EGFR* опухолями легкого и приобретенной резистентностью к ТКИ-терапии. *MET*-амплификация перекрывается с другими механизмами резистентности, такими как приобретенная мутация *EGFR* T790M или мелко-клеточная трансформация, и является механизмом резистентности к терапии ТКИ *EGFR* третьего поколения у таких пациентов [39].

Хотя общие механизмы резистентности аналогичны, они являются контекстно-зависимыми в отношении используемого препарата и онкогена-мишени. Мутация T790M ответственна за ~60% случаев приобретенной резистентности к ТКИ *EGFR*. Среди пациентов с приобретенной резистентностью к ТКИ *EGFR* присутствие T790M определяет клиническую группу пациентов с относительно благоприятным прогнозом и более индолентным прогрессированием заболевания по сравнению с пациентами, у которых приобретенная резистентность не вызвана этой мутацией. Анти-*EGFR* T790M ингибиторы третьего поколения продемонстрировали большой успех в контроле *EGFR* T790M-опосредованной резистентности. Два ведущих соединения, роцетилиниб и осимертиниб, дают отличные показатели ответа; осимертиниб одобрен FDA по этому показанию [40]. Доклинические исследования показали, что *MET*-амплификация может служить механизмом резистентности к ингибиторам *EGF* третьего поколения. Комбинация ТКИ *MET*/ALK осимертиниба и кризотиниба преодолевает резистентность и активирует апоптоз. При использовании ингибиторов *EGF* третьего поколения развивается вторичная приобретенная резистентность, обусловленная новыми мутациями *EGFR* (C797S) [41, 42].

Онкогенные обходные пути, которые лежат в основе приобретенной лекарственной резистентности, также весьма гетерогенны. Генетические aberrации, которые могут опосредовать резистентность к ингибиторам *EGFR*, включают в себя амплификацию *HER2*, амплификацию *MET*, мутацию *PIK3CA*, мутацию *BRAF*, потерю *NF1* и активацию

AXL. Другие факторы, лежащие в основе переменных ответов на ингибирование EGFR, включают в себя предотвращение апоптоза посредством мутаций проапоптотических генов, гиперэкспрессию CRIPTO1 (teratocarcinoma-derived growth factor 1) и/или эпителиально-мезенхимальный переход или гистологическую трансформацию в мелкоклеточный рак легкого. Альтернативные пути, которые обходят передачу сигналов ALK, включают в себя совместную активацию EGFR-сигналинга без сопутствующей мутации EGFR, амплификацию KIT, активирующие мутации в EGFR и KRAS и активацию пути рецептора IGF1. Активированные онкогенные обходные пути намного сложнее преодолеть, чем изменения в гене, который кодирует исходную мишень лекарственного средства; они требуют комбинации TKI с перекрывающейся токсичностью, что может препятствовать назначению оптимальных доз. Появление резистентности, опосредованной обходными путями, вероятно, останется основной терапевтической проблемой [6].

Амплификация MET происходит в 5–10% опухолей с мутацией EGFR, резистентных к ингибиторам EGFR, и является вторым наиболее распространенным изменением, приводящим к резистентности. Активация MET может служить механизмом первичной резистентности к анти-EGFR-таргетной терапии при раке легкого с мутацией EGFR. Об этом свидетельствует описание клинического случая с участием 73-летнего никогда не курившего пациента с аденокарциномой легкого. Молекулярное тестирование обнаружило классическую мутацию EGFR L858R, а также высокую степень амплификации MET (≥ 30 копий) [43]. Пациенту была начата терапия эрлотинибом в соответствии с рекомендациями, но болезнь быстро прогрессировала во время терапии. Введение кризотиниба привело к быстрому клиническому и радиографическому ответу [44].

Гиперэкспрессия HGF — еще один механизм резистентности к ингибиторам EGFR. Чрезмерный сигналинг HGF активирует MET и ускоряет развитие MET-амплификации *in vitro* и *in vivo*, которая приводит к резистентности к гефитинибу. Причем гиперэкспрессия HGF обладает способностью восстанавливать сигналинг PI3K-AKT-mTOR и RAS-RAF-MEK-ERK в присутствии TKI EGFR первого поколения. Поскольку HGF продуцируется клетками рака легкого, а также стромальными клетками и фибробластами в микросреде опухоли, резистентность может быть основана как на аутокринном, так и на паракринном пути и может синергизировать с амплификацией MET [29].

Клинические данные свидетельствуют о том, что комбинация TKI MET и TKI EGFR может иметь благоприятное соотношение пользы/риска в лечении EGFR T790M-негативного прогрессирующего НМКРЛ с амплификацией MET и приобретенной резистентностью к предыдущему TKI EGFR. Капматиниб (INC280) представляет собой сильнодействующий селективный ингибитор MET, более чем в 10 000 раз избирательнее в отношении MET по сравнению с другими протестированными TKI. Клиническая активность INC280 в комбинации с гефитинибом наблюдалась у взрослых пациентов с локальными или метастатическими EGFR-мутантными MET-дисрегулированными НМКРЛ, которые прогрессировали после лечения TKI EGFR. Пациенты с числом копий гена MET ≥ 5 продемонстрировали общую частоту ответа 40% [29].

Другим очень сильным и селективным ингибитором MET является волитиниб (volitinib, HMPL-504) — мощный низкомолекулярный ингибитор более чем с 200-кратной селективностью ингибирования MET по сравнению с 247 протестированными киназами. Клиническое исследование TATTON (NCT02143466) изучает различные комбинации осимертиниба, включая волитиниб, у пациентов с EGFR-мутантным НМКРЛ, прогрессирующим после терапии TKI EGFR. В фазе IB комбинация осимертиниба и волитиниба проявила терапевтический эффект. Частичные ответы были зарегистрированы у половины пациентов, включая ремиссию у 32-летней пациентки с прогрессирующим НМКРЛ с делецией 19 экзона EGFR и высокой степенью MET-амплификации [45].

Гуманизированное двухвалентное моноклональное антитело эмибетузумаб (emibetuzumab, LY2875358) уникально тем, что, не проявляя какой-либо функциональной агонистической активности, блокирует связывание HGF с MET и индуцированную им клеточную пролиферацию. Кроме того, оно индуцирует интернализацию и деградацию MET в HGF-зависимых и HGF-независимых (например, с амплифицированным MET) модельных системах. Предварительные исследования показали хорошую переносимость этого антитела, и рандомизированное исследование фазы II (NCT01900652) будет оценивать монотерапию эмибетузумабом и комбинацию эмибетузумаба с эрлотинибом у пациентов с распространенным EGFR-мутантным MET-позитивным НМКРЛ, прогрессирующим после предшествующей терапии TKI EGFR [35].

Фиклатузумаб (ficlatuzumab, AV-299) — высокоаффинное селективное анти-HGF-антитело, разра-

ботанное для ингибирования HGF/MET-сигналинга. В настоящее время проводится исследование фазы II эффекта комбинации фиклатузумаб + эрлотиниб по сравнению с комбинацией плацебо + эрлотиниб (исследование FOCAL, NCT02318368) для оценки комбинированного ингибирования у пациентов с мутантным по EGFR, TKI-наивным распространенным НМКРЛ [29].

Необратимые TKI EGFR/HER второго поколения, в том числе дакомитиниб (dacomitinib) и афатиниб, ингибируют T790M-мутантный EGFR в доклинических моделях. Кроме того, эти агенты обеспечивают длительное подавление сигналов EGFR/HER2 по сравнению с обратимыми ингибиторами и имеют дополнительную активность против других рецепторов семейства EGFR. Однако эти TKI EGFR второго поколения менее эффективно блокируют появление клонов T790M-мутантных опухолевых клеток, чем ожидалось. Кроме того, частота ответа на афатиниб у пациентов с приобретенной резистентностью к эрлотинибу и gefитинибу была только 8,2%. Низкая эффективность, вероятно, связана с неспецифическим ингибированием EGFR дикого типа в неопухолевых тканях этими агентами, что вызывает токсичность, препятствующую достижению более высоких концентраций, которые могут потребоваться для ингибирования T790M. Принимая во внимание эти проблемы, TKI EGFR третьего поколения разработаны для белков EGFR с активирующими мутациями и мутацией T790M более селективно, чем EGFR дикого типа, тем самым ограничивая токсичность в нормальных тканях. AZD9291 является пероральным мутантно-селективным необратимым ингибитором EGFR с общей частотой ответа 51% у пациентов с EGFR-мутантным НМКРЛ и приобретенной резистентностью к TKI EGFR, а частота ответа у пациентов с опухолями, несущими мутацию EGFR T790M, составила 64%. Роцилетиниб (rociletinib, ранее известный как CO1686) является другим пероральным мутантно-селективным необратимым ингибитором киназной активности EGFR. Общая частота ответа на роцилетиниб у пациентов с опухолями, несущими мутацию EGFR T790M, составила 58% [6].

Помимо необратимых и мутантно-селективных ингибиторов EGFR, альтернативная стратегия преодоления приобретенной резистентности к блокаде EGFR состоит в двойном таргетировании с использованием комбинации афатиниба и анти-EGFR моноклонального антитела цетуксимаб (cetuximab). У пациентов с EGFR-мутантным НМКРЛ поздних стадий и приобретенной резистентностью сравни-

мую противоопухолевую активность этой комбинации наблюдали у пациентов с T790M-положительными и T790M-негативными опухолями. Необратимое ингибирование EGFR и наиболее полное ингибирование членов HER-семейства являются важными элементами механизма действия комбинации афатиниб + цетуксимаб [6].

Эрлотиниб, добавленный к химиотерапии, улучшил ВПЗ по сравнению с одной только химиотерапией. Только пациенты с опухолями НМКРЛ, несущими EGFR-активирующие мутации, получили преимущество интеркалированного режима по сравнению с теми, у кого нет таких мутаций (медиана ВПЗ 16,8 мес против 6,9 мес, $p < 0,0001$, медиана ОВ 31,4 мес против 20,6 мес, $p = 0,0092$). В рандомизированном исследовании II фазы показано, что комбинация эрлотиниб + бевацизумаб обеспечивает улучшенную ВПЗ по сравнению с одним эрлотинибом у ранее нелеченых пациентов с EGFR-мутантным неплоскоклеточным НМКРЛ. Преимущество бевацизумаба объяснялось его антиангиогенным эффектом, нормализующим сосудистую сеть опухоли и облегчающим доступ эрлотиниба. При этом не было значительной разницы в доле пациентов, достигших объективного ответа, между двумя группами: 69% пациентов в группе эрлотиниб + бевацизумаб и 64% пациентов в группе только эрлотиниба. Это исследование также иллюстрирует одну из основных проблем, связанных с использованием комбинированной терапии для преодоления резистентности, — токсичность. В частности, 91% пациентов в группе эрлотиниб + бевацизумаб испытывали побочные эффекты 3-й или 4-й степени по сравнению с 53% пациентами в группе только эрлотиниба [6].

Ряд структурно различных и более мощных ингибиторов ALK второго поколения оценивают на преодоление резистентности к кризотинибу. В 2014 г. церитиниб получил одобрение FDA США для лечения пациентов с прогрессирующим метастатическим НМКРЛ с реаранжированным ALK. Церитиниб является низкомолекулярным TKI ALK второго поколения, который в 20 раз эффективнее кризотиниба. В доклинических моделях с перестройкой ALK НМКРЛ церитиниб продемонстрировал выраженную противоопухолевую активность против как чувствительных, так и резистентных к кризотинибу опухолей. У пациентов с НМКРЛ, которые получали церитиниб, частота ответа составила 58%, а медиана ВПЗ — 7 мес. Ответы наблюдались у пациентов с различными ALK-мутациями резистентности и у пациентов без мутаций [46].

Еще одна проблема заключается в том, что опухоли неизменно развивают резистентность к ингибиторам ALK второго поколения. Тем не менее предварительные данные показывают, что продолжение использования структурно различных ингибиторов ALK следующего поколения может быть эффективным в зависимости от основного механизма резистентности. В частности, идентифицирована новая мутация *ALK* I1171T, которая придает резистентность к алектинибу и кризотинибу; однако I1171T-позитивные опухоли чувствительны к ингибированию церитинибом *in vitro*, и церитиниб привел к ответу опухоли у пациента с приобретенной резистентностью к алектинибу, возникшей из-за этой мутации [6].

В настоящее время изучаются комбинации ингибиторов ALK с ингибиторами обходных путей, лежащих в основе резистентности, ингибиторами молекулярного шаперона HSP90 (heat shock protein 90) и химиоиммунотерапией. Доклинические исследования показали синергию между ингибиторами ALK и ингибиторами HSP90. Проводятся исследования комбинаций кризотиниба (NCT01579994) и церитиниба (NCT01772797) с ингибиторами HSP90 у резистентных к кризотинибу пациентов.

ЦНС является доминирующим участком прогрессирования заболевания у пациентов с *ALK*-реаранжированным НСКЛ, которых лечат кризотинибом. Как и эрлотиниб, кризотиниб слабо проникает в ЦНС. Напротив, алектиниб показал активность в ЦНС, отражающую его системную активность у пациентов с *ALK*-реаранжированным, резистентным к кризотинибу НМКРЛ. В частности, объективные ответы в ЦНС отмечены у 52% пациентов с метастазами ЦНС и ни один пациент без метастазов до лечения не имел прогрессирования заболевания в ЦНС. Следует отметить, что концентрации алектиниба в ЦНС сопоставимы с концентрациями в системном кровообращении. Молекулярная характеристика подгрупп пациентов с высоким риском рецидива в ЦНС может проложить путь к более эффективному лечению, включающему в себя лекарства, которые могут проникать через гематоэнцефалический барьер [6].

Иммунотерапия

Блокирование иммунной контрольной точки — новая многообещающая стратегия для преодоления иммунного уклонения опухоли. Белки иммунной контрольной точки представляют собой молекулы, экспрессируемые на поверхности иммунных клеток, включая Т-клетки, которые модулируют иммунный

ответ на антигены посредством ингибирующего или стимулирующего сигналинга внутри иммунной клетки. Например, опухолевые клетки используют PD1-опосредованный ингибирующий сигналинг, чтобы избежать Т-клеточной эрадикации, посредством избыточной экспрессии его лиганда PDL1. Иммуноterapia переместилась на центральную стадию лечения рака с недавним успехом испытаний в солидных опухолях с блокадой сигнальной оси PD1/PDL1. PD1 (programmed death-1) является молекулой контрольной точки на Т-клетках, которая играет жизненно важную роль в ограничении адаптивных иммунных реакций и предотвращении аутоиммунной и аутовоспалительной реактивности. У онкологических больных экспрессия PD1 очень высока на Т-клетках в опухолевой микросреде, ее лиганд PDL1 по-разному экспрессируется на опухолевых клетках и антигенпрезентирующих клетках в опухолях, обеспечивая сильное ингибирующее влияние в микросреде опухоли. Экспрессия PDL1 в опухолях считается негативным прогностическим фактором, но ассоциирована с положительным результатом лечения PD1/PDL1-блокирующими антителами и используется с целью отбора пациентов для этой терапии. Большинство эпителиальных опухолей не проявляют длительного ответа на эти агенты [47].

PD1 экспрессируется на активированных Т-, В- и миелоидных клетках, его цитоплазматическая часть содержит иммунорецепторный ингибиторный мотив. PD1 представляет собой Т-клеточную молекулу, которая ограничивает активацию и пролиферацию Т-клеток и способствует толерантности. У онкологических больных с различными типами эпителиальных, гематологических и других злокачественных новообразований высокие уровни PD1 обнаруживаются в циркулирующих и опухоль-инфильтрирующих лимфоцитах, включая Т-клетки, специфичные к опухолевому антигену, по-видимому, вследствие хронической антигенной стимуляции. Эти опухоль-ассоциированные экспрессирующие PD1 эффекторные клетки являются дисфункциональными, и их биологическая активность может быть частично восстановлена с использованием блокирующих антител против PD1 или PDL1. Индукция экспрессии PDL1 опухолевыми клетками может быть адаптивным механизмом резистентности опухолевых клеток в ответ на развивающийся противоопухолевый иммунный ответ [47].

Несколько моноклональных антител блокируют взаимодействие рецептора PD1 с его лигандом PDL1. Клинические испытания у пациентов с НМКРЛ по-

казали стойкий ответ у 20% пациентов на лечение моноклональными антителами против PD1 (ниволумаб и пембролизумаб) и против PDL1 (MPDL3280 A), причем для некоторых пациентов сообщалось о долгосрочной выживаемости. Ниволумаб одобрен к использованию при прогрессирующем НМКРЛ после химиотерапии соединениями платины, пембролизумаб — в качестве второй линии терапии НМКРЛ после химиотерапии. Мутация PD1 улучшает объективный ответ и долговременную ВПЗ у пациентов с НМКРЛ, получавших пембролизумаб. Иммуногистохимическое окрашивание НМКРЛ на PDL1 идентифицировано как потенциальный предиктор ответа на терапию моноклональными антителами против PD1 и PDL1 [48].

Лечение антителами обычно хорошо переносится с ограниченной и управляемой аутоиммунной токсичностью. В фазе III исследования ранее пролеченные пациенты с прогрессирующим плоскоклеточным раком легкого рандомизированы для приема ниволумаба или доцетаксела. ОВ увеличилась на 3,2 мес у пациентов, которые получали ниволумаб, по сравнению с теми, кто получал доцетаксел. Анти-PD1-антитела ниволумаб (Opdivo®) и пембролизумаб (Keytruda®) одобрены FDA для PDL1-позитивного (доля в опухоли $\geq 50\%$) метастатического плоскоклеточного (ниволумаб) или плоскоклеточного и неплюскоклеточного (пембролизумаб) НМКРЛ без мутаций *EGFR* или *ALK* с прогрессированием заболевания на фоне химиотерапии на основе платины или после нее. Другие анти-PD1-антитела (атезолизумаб) подтверждают эффективность этой инновационной концепции блокады иммунных контрольных точек [49].

В идеале лечение ингибиторами иммунной контрольной точки должно предоставляться пациентам, которые наиболее вероятно получают выгоду от этого подхода. В ходе исследования ниволумаба фазы I объективные ответы наблюдались у 36% пациентов с PDL1-позитивными солидными опухолями, но ни у одного из пациентов с PDL1-негативными опухолями ($p=0,006$). Выявлена ассоциация между высокими уровнями экспрессии PDL1 в микроокружении опухоли и клиническими ответами на анти-PDL1-антитела MPDL3280A. Предполагается, что соматические мутации приводят к возникновению опухолевых неоантигенов, которые таргетируются Т-клетками после их высвобождения из PD1-опосредованного ингибирования. Активация *EGFR*-сигналинга индуцирует экспрессию PDL1 и других иммуносупрессивных факторов. Обнаружена более высокая экспрессия PDL1 в образцах

НМКРЛ, содержащих активирующие мутации *EGFR*, чем у пациентов с диким типом *EGFR* [6].

В исследовании фазы I пациенты с плоскоклеточным и неплюскоклеточным НМКРЛ получали ниволумаб [50], медиана ОВ составила 9,9 мес; трехлетняя выживаемость — 27%. У 17% пациентов с объективными ответами продолжительность ответа составляла 17 мес. Эти результаты привели к двум исследованиям фазы III терапии второй линии. Пациенты с неплюскоклеточным НМКРЛ, у которых заболевание прогрессировало после двухкомпонентной химиотерапии на основе платины, получали ниволумаб или доцетаксел [51]. ОВ пациентов составила 12,2 мес в группе ниволумаба и 9,4 мес в группе доцетаксела ($p=0,002$). У пациентов с плоскоклеточным НМКРЛ, рандомизированных для приема ниволумаба или доцетаксела, ОВ составила 9,2 мес с ниволумабом и 6 мес с доцетакселом ($p < 0,001$) [52]. В этом исследовании была четкая взаимосвязь между опухолевой экспрессией PDL1 на уровне 5% и исходом. Эти данные привели к одобрению ниволумаба в качестве терапии второй линии для плоскоклеточного и неплюскоклеточного НМКРЛ.

Ниволумаб в терапии первой линии (монотерапия) дает частоту объективного ответа 23% и опухолеспецифическую выживаемость 19,4 мес с приемлемым профилем безопасности [53] и 21% случаев прекращения лечения из-за токсичности (в комбинации с химиотерапией) [54]. Наблюдаемая частота иммунной токсичности была выше, чем ожидалось при монотерапии ниволумабом. Продолжается исследование III фазы (Checkmate-227) по сравнению режима ниволумаб + ипилимумаб (ipilimumab) со стандартной химиотерапией как терапии первой линии с целью блокады иммунных контрольных точек при НМКРЛ (NCT02477826).

В крупном исследовании KEYNOTE-001 фазы I/II пембролизумаба продемонстрирована частота объективного ответа 19,4% при средней длительности ответа 12,5 мес и медиане ОВ 12,0 мес [55]. Эти данные подтверждены в рандомизированном исследовании по сравнению пембролизумаба с доцетакселом KEYNOTE-010 у PDL1-позитивных пациентов [56]. ОВ была значительно выше в группе пембролизумаба по сравнению с доцетакселом. Эти данные привели к одобрению пембролизумаба в качестве терапии второй линии для PDL1-позитивного НМКРЛ в 2016 г. Аналогичная активность продемонстрирована в исследовании по оценке анти-PDL1-антитела атезолизумаб (atezolizumab, Genentech) [49]. Это привело к исследованию фазы III у пациентов с ранее леченым прогрессирующим НМКРЛ, которое проде-

монстрировало ОБ в группе атезолизумаба 13,8 мес и 9,6 мес в группе химиотерапии [57]. На основании этих двух исследований FDA одобрило атезолизумаб для лечения пациентов с метастатическим НМКРЛ, пролеченных соединениями платины.

Прогноз ответа опухоли на блокаду PD1 остается главной проблемой. Противоопухолевый иммунитет антигенспецифичных CD8+ Т-клеток, которые негативно регулируются PD1/PDL1, связан с терапевтической эффективностью блокады PD1. Поэтому экспрессия PDL1, оцениваемая иммуногистохимически, является биомаркером прогнозирования ответа на блокаду PD1. Однако экспрессия PDL1, независимо от того, оценивается она на опухолевых или инфильтрирующих иммунных клетках, является сильно вариабельным, гетерогенным и динамическим маркером, что ограничивает его потенциальное использование в качестве предиктивного маркера эффективности блокирования PD1/PDL1. Тем не менее иммуногистохимический тест на экспрессию PDL1 в настоящее время одобрен FDA для принятия решения по лечению НМКРЛ [56].

Маркеры оценки и мониторинга рака легких МикроРНК

Для оценки и мониторинга рака легких может быть успешно использована экспрессия микроРНК (miR) благодаря высокой специфичности и селективности. Важным преимуществом miR является высокая специфичность для определенных тканей и биологических жидкостей, а также для ряда патологий, в том числе для каждого типа рака. С этой точки зрения miR считаются идеальными неинвазивными биомаркерами. Установлены специфичность 87,5% и чувствительность 80% для miR-125a-5p и miR-12 при раке легких [58]. Показаны изменения в экспрессии miR при мелкоклеточном раке легкого (miR-182↑, miR-210↑, miR-140-3p↓, miR-191↓, miR-34c-5p↓) и НМКРЛ (miR-195↓, miR-30d↓, miR-499↓, miR-29↓, Let-7a↓, miR-128b↓, miR-148↑, miR-17-3p↑, miR-106a↑, miR-146↑, miR-192↑, miR-203↑, miR-212↑, miR-214↑, miR-155↑) [1].

Идентифицированы 4 вида miR, которые можно использовать для ранней диагностики рака легких: miR-193b, miR-301, miR-141 и miR-200b [59]. Исследование по раннему выявлению НМКРЛ валидировало 24 miR, которые могут служить биомаркерами ранней диагностики рака легких [60]. При раке легкого повышена экспрессия miR-205, miR-708, miR-375, miR-200b, miR-182, miR-155,

miR-372, miR-143, miR-486-5p, miR-126, miR-31, miR-21 и miR-210 [61]. Модифицирована экспрессия hsa-miR-210-prec, hsa-miR-520e, hsa-miR-520h, hsa-miR-7-2-prec, hsa-miR-329-3p, hsa-miR-520f-3p, hsa-miR-511-5p, hsa-miR-521, hsa-miR-15a-prec, hsa-miR-518c-5p, hsa-miR-147-prec, hsa-miR-302d-3p, hsa-miR-499a-5p, hsa-miR-125a-prec, hsa-miR-138-2-prec, hsa-miR-519a-3p и hsa-miR-509-3p [9]. X. Sun и соавт. проанализировали экспрессию miR в мокроте пациентов с раком легкого и подтвердили изменение экспрессии miR-21, miR-31 и miR-210 [62].

Выявлено значительное увеличение экспрессии miR-196-5p и miR-21-5p, а также снижение экспрессии miR-218-5p в аденокарциномах легкого [63]. Установлены статистические корреляции между экспрессией miR и курением, в частности снижение экспрессии let-7i-3p и miR-154-5p, которые могут использоваться как диагностические биомаркеры рака легких, индуцированного курением. Уровни экспрессии miR-190b, miR-630, miR-942, miR-1284, miR-196a2 rs11614913 могут служить прогностическими биомаркерами рака легких. Идентифицировано повышение экспрессии miR-486 и miR-30d, снижение экспрессии miR-1 и miR-499. Значительные изменения экспрессии miR-101-2, miR-1269, miR-138-1, miR-139, miR-144, miR-182, miR-183, miR-190, miR-195, miR-326, miR-451 и miR-944 обнаружены в плоскоклеточной карциноме легких. Активирована экспрессия miR-210, miR-203, miR-205, miR-21, miR-31, miR-182, miR-200 с и miR-18 а, подавлена экспрессия miR-126, miR-30a, miR-30d, miR-195, miR-497, miR-126, miR-143, miR-145, miR-451, miR-30b и miR-101. Повышение экспрессии hsa-miR-155 и hsa-miR-31, снижение экспрессии hsa-let-7a-2 и miR-451 статистически значимо коррелируют с увеличением смертности [1].

В плоскоклеточной карциноме легкого повышена экспрессия miR-125a-5p, miR-21, miR-31, miR-34a, miR-22, miR-504, miR-18a, miR-412 и снижение экспрессии miR-30 а, miR-30d, miR-126, miR-652, miR-100, miR-143, miR-181a, miR-125b, miR-886-5p, miR-29a, miR-26a, miR-99a, miR-451, miR-886-3p, miR-30e. Снижение экспрессии miR-195 [64], miR-126 и miR-133b [65] связано с метастазами НМКРЛ в лимфатических узлах. Особо отмечен тот факт, что miR-486 и miR-210 демонстрируют статистически значимые различия, что обеспечивает высокую точность обнаружения НМКРЛ [62, 66]. Для оценки и мониторинга рака легких можно использовать miR-429, miR-205, miR-200b, miR-203, miR-125b и miR-34b [67].

Еще одна ключевая задача в лечении пациентов с раком легких заключается в мониторинге во время лечения и оптимизации лечения в зависимости от экспрессии этих биомаркеров. Изучение экспрессии микроРНК у пациентов с НМКРЛ стадии I обнаружило значительные изменения экспрессии более 500 микроРНК, статистически значимые ассоциации существуют между сниженной экспрессией miR-29c*, miR-145*, miR-148a*, miR-1, miR-30d, miR-187, miR-218, miR-708*, miR-375 и увеличением частоты развития метастазов в головном мозге. Выявлены изменения экспрессии miR-210, miR-182, miR-486-5p, miR-30a и miR-140-3p при раке легких. Повышенная экспрессия miR-31 и снижение экспрессии let-7e, miR-34a, miR-34c-5p, miR-25, miR-191 ассоциированы с повышенной летальностью. Использование микроРНК в диагностических и прогностических целях может дать информацию об эволюции заболевания, однако необходимы дополнительные исследования по валидации микроРНК для каждого типа и каждой стадии рака легкого [1].

Сывороточные биомаркеры

К биомаркерам сыворотки, которые оказались полезными при раке легкого, относятся онкофетальные белки, фрагменты клеточного структурного белка, ферменты, мембранные антигены, пептидные и непептидные гормоны, аутоантитела к белкам, гиперэкспрессирующимся в опухолевых клетках, и циркулирующие нуклеиновые кислоты из ядер опухолевых клеток. Тип и количество опухолевых клеток в качестве источников конкретного биомаркера, эффективность высвобождения биомаркера в сыворотку, период полураспада биомаркера в организме, гистологический тип, клиническую стадию заболевания и другие неспецифические факторы, влияющие на концентрацию сывороточного биомаркера, следует учитывать при интерпретации результатов анализа биомаркеров для принятия клинических решений.

Полезность биомаркеров сыворотки оценивается по трем основным критериям — оценка распространенности опухоли, оценка ответа на лечение и прогноз. Несмотря на многие установленные и широко используемые биомаркеры для лечения рака легких, в настоящее время нет никаких рекомендаций или стандартов по их применению в клинической практике. До настоящего времени МКРЛ и НМКРЛ изучали как различные заболевания, тогда как аденокарциномы и плоскоклеточные карциномы часто анализировали вместе под категорией НМКРЛ. Этот

подход, возможно, вызвал противоречивые результаты исследований НМКРЛ, поскольку соотношение аденокарцинома/плоскоклеточная карцинома различается в разных исследованиях [68].

Карциноэмбриональный антиген (КЭА), также называемый CEACAM5 (CEA-related cell adhesion molecule 5), — самый известный и изученный сывороточный биомаркер эпителиальных злокачественных опухолей. КЭА представляет собой гликопротеин из семейства иммуноглобулинов и является молекулой клеточной адгезии, ассоциированной с инвазией, диссеминацией, метастазированием, подавлением иммунитета и плохими клиническими результатами для некоторых видов рака [68]. В многочисленных исследованиях оценивали эффективность циркулирующего КЭА в качестве биомаркера при раке легкого. Основываясь на новой классификации подтипов аденокарциномы легких [3], японские онкологи обнаружили, что сывороточные уровни КЭА выше при ацинарном, микропапиллярном, инвазивном муцинозном и солидных подтипах аденокарциномы легких, чем при аденокарциноме *in situ*, минимально инвазивной карциноме и лепидических подтипах. Метаанализ 16 исследований по оценке прогностической значимости предоперационного уровня сывороточного КЭА у 4926 пациентов с НМКРЛ, перенесших операцию, показал, что ОВ значительно ниже у пациентов с более высоким уровнем КЭА в сыворотке [69]. Показана достоверная связь между дооперационным уровнем сывороточного КЭА (пороговый уровень 5 нг/мл) и ОВ после операции у 419 пациентов с аденокарциномой, но не у пациентов с плоскоклеточной карциномой [68]. Таким образом, дооперационный уровень сывороточного КЭА, по-видимому, имеет прогностическое значение для пациентов с резецированным НМКРЛ, особенно с аденокарциномой.

Cytokeratin 19 fragment 21-1 (CYFRA21-2) в качестве биомаркера впервые идентифицирован у пациентов с раком легкого, что представляет собой уникальную историю среди других биомаркеров. CYFRA21-1, известный как цитокератин-19 (СК19), кодируемый геном *KRT19* (keratin 19), представляет собой компонент многих ядерных и цитоплазматических белков цитоскелета. СК19 экспрессируется в эпителиальной ткани тонкого и толстого кишечника, поджелудочной железы, мочевого пузыря, желчного пузыря, бронхов и протоковых клеток печени. СК19 используется для оценки ответа на терапию и прогнозирования выживаемости после химиотерапии у пациентов с НМКРЛ и МКРЛ. Наряду с возрастом старше 63 лет, уровнем лактатдегидрогена-

зы, NSE (neuron-specific enolase), хромогранином А (CgA) повышенный уровень СК19 является значимым независимым предиктором неблагоприятного прогноза. Повышенные сывороточные уровни СК19 отражают общую массу опухоли и степень лизиса раковых клеток, поскольку он высвобождается из деградированных опухолевых клеток. Чувствительность и специфичность составляют, соответственно, 52 и 87%. Уровни СК19 в сыворотке крови значительно различаются в зависимости от типа и стадии заболевания и соматического статуса пациентов с НМКРЛ. Повышенные уровни СК19 ассоциированы с метастазами в лимфоузлах средостения и неоперабельными опухолями. Негативный прогностический эффект СК19 на ОВ подтвержден у пациентов с плоскоклеточной карциномой. Сывороточный СК19 может быть предиктивным биомаркером для эффективности лечения ТКИ EGFR [68].

Таким образом, СК19 часто повышен при НМКРЛ, особенно при плоскоклеточной карциноме, и в настоящее время является самым мощным биомаркером послеоперационной выживаемости пациентов с НМКРЛ. Прогностическая способность СК19 для ОВ после операции сопоставима или превосходит КЭА.

Тканевой полипептидный антиген ТРА (tissue polypeptide antigen) имеет самую длинную историю среди опухолевых маркеров. ТРА представляет собой комплекс специфических цитокератинов. Основной субъединицей ТРА является полипептид 43 кДа, который представляет собой продукт деградации смешанных фрагментов цитокератинов 8, 18 и 19. ТРА является цитоплазматическим компонентом эпителиальной ткани почти всех протоков и оболочек у взрослого человека. Сывороточные уровни ТРА повышены при различных формах рака, включая рак легких. Уровни ТРА в сыворотке отражают массу и степень лизиса или некроза опухоли, поскольку ТРА считается продуктом распада цитоскелета опухолевых клеток. Уровни КЭА и ТРА ассоциированы с клинической стадией НМКРЛ, тогда как только ТРА достоверно коррелирует с диссеминированной стадией МКРЛ. Поскольку ТРА содержит фрагменты цитокератина, в том числе цитокератина-19, исследована клиническая эквивалентность ТРА и СК19. Корреляционные тесты показали, что эти два маркера эквивалентны у пациентов с НМКРЛ. Таким образом, эффективность ТРА почти идентична эффективности СК19, так как оба антигена имеют сходные цитоскелетные компоненты, и анализ СК19 или ТРА может быть достаточным для оценки результатов при раке легкого [68].

Повышенные уровни **антигена SCC-Ag** (squamous cell carcinoma-related antigen) обнаруживаются в сыворотке крови пациентов с плоскоклеточными карциномами различных органов, включая легкие, и являются одним из наиболее широко используемых сывороточных биомаркеров. SCC-Ag представляет собой фракцию цитоскелетного белка из семейства серпинов — серинпротеиназных ингибиторов. SCC-Ag кодируется двумя тандемно расположенными генами *SCCA1* и *SCCA2*. Хотя аминокислотные последовательности *SCCA1* и *SCCA2* на 92% гомологичны, их функции различны — *SCCA1* и *SCCA2* ингибируют активность различных серинпротеиназ. В нормальном плоскоклеточном эпителии SCCA участвуют в кератинизации, формировании структуры и барьерной функции эпителия. При плоскоклеточном раке *SCCA1* и *SCCA2* предположительно подавляют апоптоз, ингибируя серин- и цистеинпротеиназы апоптотического пути, что приводит к пролиферации раковых клеток. Специфичность SCC-Ag выше, чем у КЭА. Повышение сывороточного SCC-Ag или КЭА — неблагоприятный прогностический фактор при плоскоклеточном раке. Уровень SCC-Ag в сыворотке увеличен у ~50% пациентов с НМКРЛ и у ~70% пациентов с плоскоклеточным раком. У пациентов с плоскоклеточным раком повышенные уровни SCC-Ag достоверно коррелируют с худшим прогнозом и значительно укорачивают ОВ пациентов [68].

Таким образом, повышенный уровень SCC-Ag в сыворотке крови часто обнаруживается при плоскоклеточной карциноме легкого. В этом гистологическом подтипе сывороточный SCC-Ag может иметь прогностическое значение, тогда как в хирургических случаях его предсказательная значимость еще не установлена.

Нейронспецифичная энолаза NSE (neuron-specific enolase) кодируется геном *ENO2* и катализирует превращение 2-фосфоглицерата в фосфоенолпируват (фосфопируватгидратазная активность). Сывороточная NSE повышена у ~70% всех пациентов с МКРЛ, у 39% пациентов с ограниченным и у 87% пациентов с распространенным заболеванием. Установлена сильная корреляция между сывороточными уровнями NSE и клиническим ответом на химиотерапию у пациентов с МКРЛ. Таким образом, сывороточная NSE идентифицирована как клинически полезный маркер для стадирования, мониторинга лечения и прогноза рецидива МКРЛ [9].

Высокие уровни NSE ассоциированы с более короткими ВПЗ и ОВ у пациентов с НМКРЛ с мутациями EGFR, которые получали гефитиниб [70]. Повышенный уровень NSE в сыворотке

(>16,3 нг/мл) обнаружили у большинства (>60%) пациентов с НМКРЛ и мутациями *EGFR*, которые лечились либо гефитинибом, либо эрлотинибом в качестве терапии первой линии [71]. Кроме того, ВПЗ после лечения ТКИ *EGFR* была значительно короче у пациентов с повышенными уровнями NSE, чем у пациентов с нормальным уровнем NSE в сыворотке. Многофакторный анализ показал, что повышенный уровень NSE в сыворотке является независимым прогностическим фактором укороченной ВПЗ и сниженной ОВ. Эти два исследования предоставили доказательства ассоциации между NSE и ответом на *EGFR*-ТКИ при НМКРЛ. Таким образом, повышение сывороточного уровня NSE отражает прогрессирование клинической стадии. Хотя у некоторых пациентов с НМКРЛ может быть обнаружен повышенный уровень NSE в сыворотке, прогностическая ценность этого показателя наиболее отчетливо представлена в определенных подгруппах пациентов, а именно у пациентов с мутациями *EGFR*, получающих терапию ТКИ *EGFR* [68].

Гастринвысвобождающий пептид GRP (gastrin-releasing peptide) присутствует в тканях легких плода и новорожденного и при первичном раке легкого, особенно в МКРЛ. Фрагменты его предшественника proGRP экспрессируются в опухолях и клеточных линиях МКРЛ. Хотя GRP обнаружен в сыворотке пациентов с МКРЛ, его уровни остаются низкими по причине нестабильности. Напротив, сывороточный уровень proGRP в 400 раз превышает уровень GRP [68]. Чувствительность и специфичность proGRP сходны с чувствительностью и специфичностью NSE (70 и 91% против 70 и 86% соответственно) у пациентов с МКРЛ. Однако proGRP чувствительнее NSE для выявления резидуальных опухолей после химиотерапии, так как у 39% пациентов с частичным ответом повышены уровни proGRP в сыворотке. У 94% пациентов повышены уровни proGRP в сыворотке крови во время рецидива, но только у 37% повышены сывороточные уровни NSE. Комбинированное измерение уровней proGRP и NSE в сыворотке может повысить точность диагностики МКРЛ. Многофакторный анализ показал, что NSE оказывает большее влияние, чем proGRP, на ОВ пациентов с МКРЛ. ProGRP утрачивает прогностическое значение у пациентов с МКРЛ, получавших стандартную комбинированную химиотерапию на основе цисплатина и этопозиды, тогда как NSE, CgA и СК19 были значимыми прогностическими факторами при однофакторном анализе. ProGRP сыворотки также оценивали у пациентов с НМКРЛ. Повышенные уровни proGRP в сыво-

ротке обнаружены у 26,2% пациентов с НМКРЛ и у 76,8% пациентов с МКРЛ. Высокий уровень CgA в сыворотке крови до лечения — неблагоприятный прогностический фактор ответа на химиотерапию, тогда как высокий уровень proGRP в сыворотке — благоприятный фактор. Комбинированное использование proGRP, CgA и NSE может предоставить дополнительную информацию о прогнозе пациентов с МКРЛ и НМКРЛ.

Онкомаркер **СА-125** (CA-19-9, карбогидратный антиген), также известный как MUC16, является членом гликопротеинов семейства муцинов и кодируется геном *MUC16*. Повышенные уровни СА-125 в сыворотке обнаружены у 46,6% пациентов со стадией III–IV NSCLC и ассоциированы с более низкой ВПЗ, чем у пациентов с нормальным уровнем СА-125 (4,6 против 7,5 мес, $p < 0,05$, и 8,7 против 14,0 мес, $p < 0,05$, соответственно). При многофакторном анализе высокий уровень СА-125 в сыворотке крови значимо коррелирует с худшим прогнозом. У пациентов с резектированными опухолями НМРЛ предоперационный уровень СА-125 в сыворотке ассоциирован с худшим прогнозом, в основном в связи с развитием метастазов [72].

Несколько сывороточных маркеров опухолей использовали как часть комбинированных панелей для диагностики рака легких. Результаты многочисленных исследований можно резюмировать следующим образом:

- 1) чувствительность опухолевых маркеров, используемых для диагностики рака легких, увеличивается путем использования нескольких биомаркеров, хотя комбинации снижают специфичность;
- 2) среди доступных биомаркеров только комбинация NSE и proGRP показала повышенную диагностическую точность при МКРЛ;
- 3) одновременное использование СК19, КЭА и СА-125 повышает диагностическую точность при НМКРЛ;
- 4) среди многих доступных биомаркеров рака легких СК19, КЭА, NSE и proGRP были лучшими предикторами прогноза.

Прогностическое значение биомаркеров зависит от гистологического типа рака легких. Измерение этих маркеров в сыворотке является простым, быстрым и минимально инвазивным. В настоящее время не существует стандартных критериев или руководящих принципов по внедрению этих маркеров. Один из возможных подходов может заключаться в разработке панели сывороточных биомаркеров, которые демонстрируют хорошую диагностическую чувствительность и предиктив-

ную эффективность на момент постановки диагноза. Только повышенный сывороточный биомаркер должен использоваться для непрерывного наблюдения во время и после терапии. Следовательно, выбор соответствующей панели маркеров для рутинной оценки в ходе болезни имеет решающее значение. Для пациентов с раком легкого неизвестного гистологического типа панель может включать комбинацию КЭА, СК19, SCCA, proGRP, NSE и СА-125. Для пациентов с раком легкого известного гистологического типа следует ограничить выбор: например, для аденокарциномы можно рассматривать КЭА, CYFRA 21-2 и СА-125, тогда как КЭА, СК19 и SCC могут быть более полезными при плоскоклеточном раке [68].

Заключение

Клиническая активность ингибирования EGFR известна в течение нескольких лет, но прямые сравнительные данные терапии TKI EGFR первой и второй линий у пациентов с активирующей мутацией EGFR отсутствуют. Также в настоящее время крайне скудны биологические и клинические данные о последовательности иммунотерапии и таргетных лекарств. Несмотря на многочисленные проблемы, наше понимание подтипов НМРЛ, отвечающих на таргетную терапию и иммунотерапию, продолжает развиваться. Некоторые группы пациентов с НМРЛ выживают более 3 лет после постановки диагноза с помощью лечения, направленного на опухолеспецифичные онкогены. Молекулярная характеристика рака легкого изменила классификацию и лечение этих опухолей, став важным компонентом диагностики и принятия решений по терапии. Благодаря новым биомаркерам можно идентифицировать пациентов, которые получают пользу от таргетной молекулярной терапии. Успех таргетной противораковой терапии и новых подходов к иммунотерапии создал новую парадигму индивидуальной терапии и привел к ускоренному развитию новых препаратов для лечения рака легких.

Биомаркеры сыворотки предоставляют ценную информацию о диагнозе и прогнозе разнообразных злокачественных опухолей. Несмотря на идентификацию нескольких полезных биомаркеров сыворотки при раке, консенсус относительно их полезности еще не достигнут. Кроме того, отсутствуют руководящие принципы и стандартные протоколы для их применения в клинике, несмотря на накопление большого количества данных об эффективности нескольких биомаркеров сыворотки за последние десятилетия.

Выявление геномных изменений позволяет выбрать методы таргетной терапии для пациентов с высокой вероятностью ответа опухоли на начальное лечение, часто путем выявления молекулярных субпопуляций, ассоциированных с онкогензависимыми опухолями. Характерным примером являются немелкоклеточные опухоли легкого, мутантные по гену *EGFR* и несущие реаранжировки онкогенов *ALK* и *ROS1*. Однако почти у всех пациентов с метастатическим раком легкого, чьи опухоли резко и глубоко реагируют на рационально выбранную таргетную терапию, развивается приобретенная резистентность. Решение сложной задачи преодоления первичной и приобретенной резистентности к терапии с целью достижения длительных клинических ответов остается актуальным приоритетом молекулярных исследований. Для достижения дальнейшего прогресса в лечении НМРЛ необходима интеграция методологических аспектов молекулярной характеристики с клинической информацией.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution

All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Список литературы / References

1. Nitu R, Rogobete AF, Gundogdu F, et al. microRNAs expression as novel genetic biomarker for early prediction and continuous monitoring in pulmonary cancer. *Biochem Genet.* 2017;55(4):281–290. doi: 10.1007/s10528-016-9789-y
2. Wu D, Wang DC, Cheng Y, et al. Roles of tumor heterogeneity in the development of drug resistance: A call for precision therapy. *Semin Cancer Biol.* 2017;42(1):13–19. doi: 10.1016/j.semcancer.2016.11.006
3. Travis WD, Bambrilla E, Burke AP, et al. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart (IARC WHO classification of tumours). 4th edition. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2015.
4. Devarakonda S, Morgensztern D, Govindan R. Genomic alterations in lung adenocarcinoma. *Lancet Oncol.* 16 (7) (2015) e342–351. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00077-7
5. Köhler J. Second-Line Treatment of NSCLC-The pan-ErbB inhibitor afatinib in times of shifting paradigms. *Front Med (Lausanne).* 2017;4:9. doi: 10.3389/fmed.2017.00009
6. Thomas A, Liu SV, Subramaniam DS, Giaccone G. Refining the treatment of NSCLC according to histological and molecular subtypes. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12(9): 511–526. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.90
7. Villalobos P, Wistuba II. Lung cancer biomarkers. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017;31(1):13–29. doi: 10.1016/j.hoc.2016.08.006
8. Gridelli C, Ciardiello F, Gallo C, et al. First-line erlotinib followed by second-line cisplatin-gemcitabine chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the TORCH randomized trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(24):3002–3011. doi: 10.1200/JCO.2011.41.2056
9. Fortunato O, Verri C, Pastorino U et al. MicroRNA profile of lung tumor tissues is associated with a high risk plasma miRNA signature. *Microarrays (Basel).* 2016;5(3):E18. doi: 10.3390/microarrays5030018
10. Schuler M, Wu YL, Hirsh V, et al. First-line afatinib versus chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer and common epidermal growth factor receptor gene mutations and brain metastases. *J Thorac Oncol.* 2016;11(3): 380–390. doi: 10.1016/j.jtho.2015.11.014
11. Park K, Tan EH, O’Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(5):577–589. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30033-X52
12. Zhang X, Ran YG, Wang KJ. Risk of severe rash in cancer patients treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Future Oncol.* 2016; 12(23):2741–2753. doi: 10.2217/fon-2016-0180
13. Yang JC, Sequist LV, Zhou C, et al. Effect of dose adjustment on the safety and efficacy of afatinib for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma: post hoc analyses of the randomized LUX-Lung 3 and 6 trials. *Ann Oncol.* 2016;27(11):2103–2110. doi: 10.1093/annonc/mdw322
14. Oxnard GR, Thress KS, Alden RS, et al. Association between plasma genotyping and outcomes of treatment with osimertinib (AZD9291) in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(28):3375–3382. doi: 10.1200/JCO.2016.66.7162 59
15. Sacher AG, Paweletz C, Dahlberg SE, et al. Prospective validation of rapid plasma genotyping for the detection of EGFR and KRAS mutations in advanced lung cancer. *JAMA Oncol.* 2016;2(8):1014–1022. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0173
16. Yanagita M, Redig AJ, Paweletz CP, et al. A prospective evaluation of circulating tumor cells and cell-free DNA in EGFR mutant non-small cell lung cancer patients treated with erlotinib on a phase II trial. *Clin Cancer Res.* 2016;22(24): 6010–6020. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0909
17. Iuchi T, Shingyoji M, Itakura M, et al. Frequency of brain metastases in non-small-cell lung cancer, and their association with epidermal growth factor receptor mutations. *Int J Clin Oncol.* 2015;20(4):674–679. doi: 10.1007/s10147-014-0760-9
18. Ballard P, Yates JW, Yang Z, et al. Preclinical comparison of osimertinib with other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC brain metastases models, and early evidence of clinical brain metastases activity. *Clin Cancer Res.* 2016; 22(20):5130–5140. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0399
19. Hata A, Katakami N, Yoshioka H, et al. Spatiotemporal T790M heterogeneity in individual patients with EGFR-mutant non-small-cell lung cancer after acquired resistance to EGFR-TKI. *J Thorac Oncol.* 2015;10(11):1553–1559. doi: 10.1097/JTO.0000000000000647
20. Banno E, Togashi Y, Nakamura Y, et al. Sensitivities to various epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors of uncommon epidermal growth factor receptor mutations L861Q and S768I: what is the optimal epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor? *Cancer Sci.* 2016;107(8):1134–1140. doi: 10.1111/cas.12980
21. Kobayashi Y, Togashi Y, Yatabe Y, et al. EGFR Exon 18 mutations in lung cancer: molecular predictors of augmented sensitivity to afatinib or neratinib as compared with first- or third-generation TKIs. *Clin Cancer Res.* 2015;21(23): 5305–5313. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1046
22. Saxon JA, Sholl LM, Janne PA. Brief report: EGFR L858M/L861Q cis mutations confer selective sensitivity to afatinib. *J Thorac Oncol.* 2017;12(5):884–889. doi: 10.1016/j.jtho.2017.01.006
23. Niederst MJ, Hu H, Mulvey HE, et al. The allelic context of the C797S mutation acquired upon treatment with third-generation EGFR inhibitors impacts sensitivity to subsequent treatment strategies. *Clin Cancer Res.* 2015;21(17): 3924–3933. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0560
24. Yu HA, Tian SK, Drilon AE, et al. Acquired resistance of egfr-mutant lung cancer to a T790M-specific EGFR inhibitor: emergence of a third mutation (C797S) in the EGFR tyrosine kinase domain. *JAMA Oncol.* 2015;1(7): 982–984. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1066
25. Sholl LM. Biomarkers in lung adenocarcinoma: a decade of progress. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139(4):469–480. doi: 10.5858/arpa.2014-0128-RA
26. Sullivan I, Planchard D. ALK inhibitors in non-small cell lung cancer: the latest evidence and developments. *Ther Adv Med Oncol.* 2016;8(1):32–47. doi: 10.1177/1758834015617355

27. Kempf E, Rousseau B, Besse B, et al. KRAS oncogene in lung cancer: focus on molecularly driven clinical trials. *Eur Respir Rev.* 2016;25(139):71–76. doi: 10.1183/16000617.0071-2015.
28. Finocchiaro G, Toschi L, Gianoncelli L, et al. Prognostic and predictive value of MET deregulation in non-small cell lung cancer. *Ann Transl Med.* 2015;3(6):83. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.03.43
29. Ko B, He T, Gadgeel S, Halmos B. MET/HGF pathway activation as a paradigm of resistance to targeted therapies. *Ann Transl Med.* 2017;5(1):4. doi: 10.21037/atm.2016.12.09
30. Byers LA, Diao L, Wang J, et al. An epithelial-mesenchymal transition gene signature predicts resistance to EGFR and PI3K inhibitors and identifies Axl as a therapeutic target for overcoming EGFR inhibitor resistance. *Clin Cancer Res.* 2013;19(1):279–290. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1558
31. Drilon A, Cappuzzo F, Ou SI, Camidge DR. Targeting MET in lung cancer: will expectations finally be MET? *J Thorac Oncol.* 2017;12(1):15–26. doi: 10.1016/j.jtho.2016.10.014
32. Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, et al. MET exon 14 mutations in non-small-cell lung cancer are associated with advanced age and stage-dependent met genomic amplification and c-Met overexpression. *J Clin Oncol.* 2016; 34(7):721–730. doi: 10.1200/JCO.2015.63.4600
33. Liu X, Jia Y, Stoopler MB, et al. Next-generation sequencing of pulmonary sarcomatoid carcinoma reveals high frequency of actionable MET gene mutations. *J Clin Oncol.* 2016;34(8):794–802. doi: 10.1200/JCO.2015.62.0674
34. Tong JH, Yeung SF, Chan AW, et al. MET amplification and exon 14 splice site mutation define unique molecular subgroups of non-small cell lung carcinoma with poor prognosis. *Clin Cancer Res.* 2016;15;22(12):3048–3056. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2061
35. Camidge DR, Moran T, Demedts I, et al. A randomized, open-label, phase 2 study of emibetuzumab plus erlotinib (LY+E) and emibetuzumab monotherapy (LY) in patients with acquired resistance to erlotinib and MET diagnostic positive (MET Dx+) metastatic NSCLC. *J Clin Oncol.* 2016; 34(15 suppl):9070. doi: 10.1200/jco.2016.34.15_suppl.9070
36. Planchard D, Kim TM, Mazieres J, et al. Dabrafenib in patients with BRAFV600E-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(5):642–650. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00077-2
37. Chuang JC, Liang Y, Wakelee HA. Neoadjuvant and adjuvant therapy for non-small cell lung cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017;31(1):31–44. doi: 10.1016/j.hoc.2016.08.011
38. Zwitter M, Rajer M, Stanic K, et al. Intercalated chemotherapy and erlotinib for non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations. *Cancer Biol Ther.* 2016;17(8):833–839. doi: 10.1080/15384047.2016.1195049
39. Planchard D, Loriot Y, Andre F, et al. EGFR-independent mechanisms of acquired resistance to AZD9291 in EGFR T790M-positive NSCLC patients. *Ann Oncol.* 2015;26(10): 2073–2078. doi: 10.1093/annonc/mdv319
40. Jänne PA, Yang JC, Kim DW, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(18):1689–1699. doi: 10.1056/NEJMoa1411817
41. Shi P, Oh YT, Zhang G, et al. Met gene amplification and protein hyperactivation is a mechanism of resistance to both first and third generation EGFR inhibitors in lung cancer treatment. *Cancer Lett.* 2016;380(2):494–504. doi: 10.1016/j.canlet.2016.07.021
42. Thress KS, Paweletz CP, Felip E, et al. Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M. *Nat Med.* 2015;21(6):560–562. doi: 10.1038/nm.3854
43. Gainor JF, Niederst MJ, Lennerz JK, et al. Dramatic response to combination erlotinib and crizotinib in a patient with advanced, EGFR-mutant lung cancer harboring de novo MET amplification. *J Thorac Oncol.* 2016;11(7): e83–85. doi: 10.1016/j.jtho.2016.02.021
44. Womack JP, Varella-Garcia M, Camidge DR. Waxing and waning of MET amplification in EGFR-mutated NSCLC in response to the presence and absence of erlotinib selection pressure. *J Thorac Oncol.* 2015;10(12):e115–118. doi: 10.1097/JTO.0000000000000642
45. Oxnard GR, Yang JC, Yu H, et al. TATTON: a multi-arm, phase Ib trial of osimertinib combined with selumetinib, savolitinib, or durvalumab in EGFR-mutant lung cancer. *Ann Oncol.* 2020;31(4):507–516. doi: 10.1016/j.annonc.2020.01.013
46. Khozin S, Blumenthal GM, Zhang L, et al. FDA approval: ceritinib for the treatment of metastatic anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2015; 21(11):2436–2439. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3157
47. Balar AV, Weber JS. PD-1 and PD-L1 antibodies in cancer: current status and future directions. *Cancer Immunol Immunother.* 2017;66(5):551–564. doi: 10.1007/s00262-017-1954-6
48. Sun JM, Zhou W, Choi YL, et al. Prognostic significance of programmed cell death ligand 1 in patients with non-small-cell lung cancer: a large cohort study of surgically resected cases. *J Thorac Oncol.* 2016;11(7):1003–1011. doi: 10.1016/j.jtho.2016.04.007
49. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387(10030):1837–1846. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00587-0
50. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, et al. Overall survival and long-term safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(18):2004–2012. doi: 10.1200/JCO.2014.58.3708
51. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(17):1627–1639. doi: 10.1056/NEJMoa1507643
52. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(2):123–135. doi: 10.1056/NEJMoa1504627
53. Gettinger S, Rizvi NA, Chow LQ, et al. Nivolumab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(25):2980–2987. doi: 10.1200/JCO.2016.66.9929

54. Rizvi NA, Hellmann MD, Brahmer JR, et al. Nivolumab in combination with platinum-based doublet chemotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(25):2969–2979. doi: 10.1200/JCO.2016.66.9861
55. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(21):2018–2028. doi: 10.1056/NEJMoa1501824
56. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced nonsmall-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10027):1540–1550. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7
57. Barlesi FP, Ciardiello F, Pawel JV, et al. Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing atezolizumab with docetaxel in 2L/3L NSCLC. In: ESMO Congress, Vol. LBA 44. Copenhagen, Denmark; 2016.
58. Wang P, Yang D, Zhang H, et al. Early detection of lung cancer in serum by a panel of MicroRNA biomarkers. *Clin Lung Cancer.* 2015;16(4):313–319. doi: 10.1016/j.clc.2014.12.006
59. Nadal E, Truini A, Nakata A, et al. A novel serum 4-microRNA signature for lung cancer detection. *Sci Rep.* 2015;5:12464. doi: 10.1038/srep12464
60. Wozniak MB, Scelo G, Muller DC, et al. Circulating microRNAs as non-invasive biomarkers for early detection of non-small-cell lung cancer. *PLoS ONE.* 2015; 10(5):e0125026. doi: 10.1371/journal.pone.0125026
61. Xing L, Su J, Guarnera MA, et al. Sputum microRNA biomarkers for identifying lung cancer in indeterminate solitary pulmonary nodules. *Clin Cancer Res.* 2015;21(2): 484–489. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1873
62. Sun L, Chen Y, Su Q, et al. Increased plasma miRNA-30a as a biomarker for non-small cell lung cancer. *Med Sci Monit.* 2016;22:647–655. doi: 10.12659/MSM.897330
63. Tian F, Li R, Chen Z, et al. Differentially expressed miRNAs in tumor, adjacent, and normal tissues of lung adenocarcinoma. *Biomed Res Int.* 2016;2016:1428271. doi: 10.1155/2016/1428271
64. Su K, Zhang T, Wang Y, Hao G. Diagnostic and prognostic value of plasma microRNA-195 in patients with non-small cell lung cancer. *World J Surg Oncol.* 2016;14(1):224. doi: 10.1186/s12957-016-0980-8
65. Chen S-W, Wang T-B, Tian Y-H, Zheng Y-G. Down-regulation of microRNA-126 and microRNA-133b acts as novel predictor biomarkers in progression and metastasis of non small cell lung cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8(11):14983–14988.
66. Wang X, Zhi X, Zhang Y, et al. Role of plasma MicroRNAs in the early diagnosis of non-small-cell lung cancers: a case-control study. *J Thorac Dis.* 2016;8(7):1645–1652. doi: 10.21037/jtd.2016.06.21
67. Halvorsen AR, Bjaanæs MM, Holm A, et al. Unique combination of 6 circulating microRNAs for early detection of lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10:S736.
68. Nakamura H, Nishimura T. History, molecular features, and clinical importance of conventional serum biomarkers in lung cancer. *Surg Today.* 2017;47(9):1037–1059. doi: 10.1007/s00595-017-1477-y
69. Wang XB, Li J, Han Y. Prognostic significance of preoperative serum carcinoembryonic antigen in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014;35(10): 10105–10110. doi: 10.1007/s13277-014-2301-6
70. Inomata M, Hayashi R, Yamamoto A, et al. Plasma neuron-specific enolase level as a prognostic marker in patients with non-small cell lung cancer receiving gefitinib. *Mol Clin Oncol.* 2015;3(4):802–806. doi: 10.3892/mco.2015.568
71. Suh KJ, Keam B, Kim M, et al. Serum neuron-specific enolase levels predict the efficacy of first-line epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors in patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations. *Clin Lung Cancer.* 2016;17(4):245–252.e1. doi: 10.1016/j.clc.2015.11.012
72. Yu D, Du K, Liu T, Chen G. Prognostic value of tumor markers, NSE, CA125 and SCC, in operable NSCLC Patients. *Int J Mol Sci.* 2013;14(6):11145–11156. doi: 10.3390/ijms140611145

Информация об авторах

Шнейдер Ольга Вадимовна, к.м.н. [Olga V. Shneider, Cand. Sci. (Med.)]; адрес: Россия, 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, лит. Б [address: 9B Borisova st., 197706, Saint Petersburg, Sestroretsk, Russia]; e-mail: o.shneider@gb40.ru; eLibrary SPIN: 8405-1051

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8341-2454>

Камилова Татьяна Аскарровна, к.б.н. [Tatyana A. Kamilova, Cand. Sci. (Biol.)]; e-mail: kamilovaspb@mail.ru; eLibrary SPIN: 2922-4404

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6360-132X>

Голота Александр Сергеевич, к.м.н., доцент [Alexander S. Golota, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor]; e-mail: golotaa@yahoo.com; eLibrary SPIN: 7234-7870

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5632-3963>

Сарана Андрей Михайлович, к.м.н. [Andrey M. Sarana, Cand. Sci. (Med.)]; e-mail: asarana@mail.ru; eLibrary SPIN: 7922-2751

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3198-8990>

Щербак Сергей Григорьевич, д.м.н., профессор [Sergey G. Scherbak, Dr. Sci. (Med.), Professor]; e-mail: b40@zdrav.spb.ru; eLibrary SPIN: 1537-9822

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5047-2792>