

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный университет имени
профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой:

д.м.н., профессор Зуков Руслан Александрович

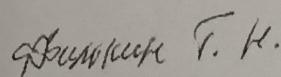
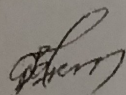
Кафедральный руководитель ординатора:

к.м.н., доцент Гаврилюк Дмитрий Владимирович

Реферат на тему

«Таргетная терапия немелкоклеточного рака легкого»

Выполнил: клинический ординатор 2года
Сидоров Семен Александрович



Красноярск, 2022 год

Содержание

1. Введение
2. Теоретическое обоснование таргетной терапии рака легких
3. Мутации НМРЛ
4. Заключение
5. Список литературы

Введение

Рак легкого остается самой частой причиной смерти от злокачественных новообразований в мире. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет 85% всех случаев рака легкого, наиболее распространены аденокарцинома (30—45%) и плоскоклеточный рак (25—40%). Эти гистологические варианты рака различаются по онкогенезу, клиническому течению и молекулярно-генетическим характеристикам, что получило отражение в различных вариантах лекарственной терапии НМРЛ.

В последнее десятилетие разработаны новые, более эффективные схемы и режимы терапии НМРЛ, которые направлены на максимальную индивидуализацию лечения пациентов. Активно внедряются современные противоопухолевые таргетные препараты, направленные на ингибирование ключевых сигнальных путей в опухолевой клетке. Считается, что данные препараты (таргетные лекарства) относительно безвредны для здоровых клеток, но при этом крайне эффективны для уничтожения злокачественных.

Теоретическое обоснование таргетной терапии рака легких

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

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

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

Мутации НМРЛ.

EGFR – трансмембранный рецептор, активирующийся при связывании с эпидермальным фактором роста, трансформирующим фактором роста, амфирегулином. При активации EGFR внутри клетки запускается каскад биохимических реакций, приводящих к повышению пролиферации малигнизированных (опухолевых) клеток, росту опухоли, стимуляции процессов инвазии, патологического ангиогенеза и метастазирования.

Мутации EGFR характерны для аденокарциномы легкого и особенно для аденокарциномы с бронхиолоальвеолярным компонентом. Мутации EGFR являются ранним событием в канцерогенезе рака легкого и не связаны со стадией болезни и прогрессией заболевания. Многочисленные исследования показали, что частота мутаций EGFR зависит от расовой принадлежности, статуса курения и пола пациента. Мутации EGFR обнаруживают более чем в 30% случаев НМРЛ у жителей Восточной Азии и лишь в 10% НМРЛ у европейцев и пациентов на других континентах. Частота мутации EGFR в аденокарциноме легкого достигает 30—38% у пациентов в западных странах и 65—70% — в Юго-Восточной Азии. Наиболее часто мутации EGFR встречаются в аденокарциноме у некурящих людей.

Гефитиниб (Иресса) – один из первых представителей класса. По результатам исследований препарат используется в 1-й линии лечения больных с аденокарциномой легкого IIIB – IV стадий.

Эрлотиниб (Тарцева) – один из наиболее активных ингибиторов EGFR. Механизм действия заключается в прямом ингибировании тирозинкиназного рецептора EGFR и подавлении пролиферации клеток, зависящих от EGFR.

Афатиниб – применяется у больных с аденокарциномой легкого IIIB – IV стадий.

При применении ИТК EGFR в некоторых случаях через 8-12 месяцев развивается резистентность к терапии, которая в 60% случаев обусловлена появлением мутации T790M в гене EGFR, которая приводит к неэффективности ИТК EGFR 1-го и 2-го поколений. Наличие мутации T790M позволяет выделить группу пациентов с наибольшей вероятностью ответа на терапию **осимертинибом**.

Транслокация гена ALK – это внутрихромосомная перестройка короткого плеча 2-й хромосомы, ведущая к образованию химерного онкогена EML4/ALK. ALK попадает под влияние регулирующих последовательностей EML4 и переходит в активное состояние, становится независимым от своих лигандов и передает сигнал, постоянно нарушая нормальную дифференцировку и апоптоз клетки.

Согласно исследованиям, проведенным в США, транслокации гена ALK тирозинкиназы отмечаются примерно у 4% пациентов с немелкоклеточной аденокарциномой. Они преобладают у молодых пациентов и у некурящих. Наличие транслокации предопределяет чувствительность к **кризотинибу**. Терапия кризотинибом, в свою очередь, повышает показатели беспрогрессивной выживаемости.

Транслокация гена ROS1 кодирует рецепторную тирозинкиназу, родственную киназе ALK.

Мутация определяется у пациентов с отрицательным статусом мутаций EGFR и ALK для отбора пациентов на терапию **кризотинибом**.

HER2 (ERBB2) – тирозинкиназный рецептор группы EGFR. Мутации в гене HER2 отмечаются у 1-2% пациентов с НМРЛ. Они, как правило, представляют собой инсерционные мутации в экзоне (реже – точечные мутации). Опухоли относятся к типу немелкоклеточных аденокарцином, мутации чаще наблюдаются у женщин, а также у некурящих пациентов (никогда не куривших).

Амплификации HER2 не относятся к категории драйверных мутаций, и предыдущие исследования продемонстрировали отсутствие клинического эффекта терапии трастузумабом у пациентов с амплификациями HER2. В рамках новой серии клинических испытаний был зарегистрирован частичный положительный эффект у пациентов, получавших комбинированное лечение трастузумабом и цитостатическими средствами, а также в группе, принимавшей афатиниб – ингибитор EGFR/HER2 тирозинкиназы.

Частичная положительная реакция также отмечалась у пациентов с НМРЛ и мутациями HER2 при терапии **нератинибом** (pan-HER2 ингибитор) и **темсиролимуsom** (m-TOR ингибитор).

Мутации RAS

RAS – общее название группы онкогенов, идентифицированных в процессе изучения ретровирусов, индуцирующих развитие саркомы у крыс (RAS – от rat sarcoma). Геном человека содержит гомологи: KRAS, NRAS и HRAS.

RAS протеины относятся к семейству мембраносвязанных ГТФаз и выполняют роль медиатора в процессах MAP-киназного и PI3K каскадов, контролирующих процессы клеточной пролиферации и апоптоза. Онкогенные мутации RAS представляют собой точечные замены в кодонах 12 и 13 (миссенс-мутации) и проявляются в виде постоянной активности RAS-протеинов.

Активизирующие KRAS мутации наблюдаются у 20-25% пациентов с немелкоклеточной аденокарциномой и преобладают у курильщиков. NRAS гомологичны KRAS, встречаются примерно у 1% пациентов с НМРЛ, преимущественно у курильщиков. Клиническое значение NRAS в настоящее время не установлено, таргетной терапии не разработано.

Мутации KRAS оказывают незначительное влияние на прогноз выживаемости. Ранее считалось, что они ассоциируются с неблагоприятным прогнозом. Наиболее широкомасштабное исследование в данной области заключалось в ретроспективном анализе статистических данных, собранных в 4 группах пациентов с немелкоклеточным раком легких общей численностью 1543 человека. Все пациенты получали адъювантную химиотерапию после резекции легкого, у 300 из них были идентифицированы мутации KRAS. Статистически значимых отличий в показателях выживаемости зафиксировано не было.

При анализе данных, собранных в группе пациентов с 4 стадией НМРЛ, отмечалась тенденция к ухудшению прогноза при наличии KRAS. Однако из-за гетерогенности контрольной группы, в состав которой входили также пациенты с EGFR мутациями (более прогностически благоприятными), вынести однозначное заключение о влиянии KRAS на выживаемость не представляется возможным.

Многочисленные попытки выделить специфические ингибиторы RAS не увенчались успехом. В настоящее время исследуется возможность воздействия на эффекторы активированных KRAS:

Ингибитор MEK – **селуметиниб**. У пациентов с KRAS мутациями, получавших лечение доцетакселом, в группе, получавшей комбинированную терапию доцетаксел и селуметиниб, было зарегистрировано повышение

показателей выживаемости, как общей, так и беспрогрессивной. Вместе с тем, комбинированная терапия сопровождалась более выраженными токсическими побочными эффектами: субфебрильной нейтропенией, диареей, тошнотой, рвотой, сыпью.

Преклинические исследования на генетически модифицированных лабораторных мышах продемонстрировали, что опухоли, содержащие исключительно KRAS мутации, в большей степени восприимчивы к комбинированной терапии доцетакселом и селуметинибом. В то же время, сочетание KRAS и p53 характеризуется умеренной чувствительностью, а KRAS и LKB1 – резистентностью. По-видимому, эффективность терапии в данном случае определяется наличием комплекса мутаций-«пассажиров»;

Ингибитор MEK – **траметиниб**. Положительный эффект терапии траметинибом зафиксирован в группе пациентов с НМРЛ, однако убедительного доказательства его связи с наличием мутаций KRAS получить не удалось.

BRAF

BRAF кодирует синтез протеина B-RAF, являющегося медиатором KRAS, активирующих MAP-киназный каскад. Мутации BRAF присутствуют у 1-3% пациентов с НМРЛ, преимущественно у курильщиков и пациентов с немелкоклеточной аденокарциномой. Активация B-RAF наблюдается в результате мутации в позиции V600 на 15 экзоне (аналогичная мутация наблюдается у пациентов с меланомой) или на других участках.

Как свидетельствуют данные, собранные в ходе 1-2 фазы клинических испытаний, положительная реакция отмечается у пациентов с немелкоклеточным раком легких и мутацией V600E, получавших терапию **дабрафенибом и вемурафенибом** – ингибитором BRAF.

Другая стратегия лечения заключается в использовании ингибиторов MEK тирозинкиназы.

Экспрессия MET - тирозинкиназный рецептор фактора роста гепатоцитов. Мутации в гене MET у пациентов с НМРЛ встречаются редко и их клиническое значение изучено недостаточно. В то же время, гиперэкспрессия MET отмечается в 25-75% случаев НМРЛ и, как правило, представляет собой неблагоприятный прогностический признак.

Положительные эффекты были отмечены при применении:

Тиватиниб – ингибитор MET тирозинкиназы;

Онартузумаб в комбинации с эрлотинибом. Онартузумаб – одновалентное антитело, селективно связывающееся с внеклеточным доменом MET;

Кризотиниб – препарат, блокирующий ALK и ROS1, обладающий потенциалом ингибции MET у пациентов с MET-амплификациями.

PIK3CA, AKT1, PTEN

PIK3CA кодирует каталитический компонент фосфатидил-3-киназы (PIK3), выполняющей функцию внутриклеточного медиатора сигнальных трансдукций, задействованных в процессе выживания клетки. AKT1 в цепи передачи сигнала занимает позицию следующую за PIK3. PTEN ингибирует активность AKT1 в ходе реакции дефосфорилирования. Онкогенные мутации приводят к активации PIK3 и AKT1 и деактивации PTEN.

В рамках исследования, активирующие мутации PIK3CA были обнаружены у 4% пациентов как с аденокарциномами, так и плоскоклеточным раком легкого. Мутации AKT1 не наблюдались. Мутации AKT1 чаще обнаруживаются у пациентов немелкоклеточным плоскоклеточным раком легкого.

Мутации PIK3CA могут являться причиной резистентности к ингибиторам EGFR тирозинкиназы у пациентов с EGFR-позитивным НМРЛ.

Ингибиторы PIK3 и AKT1 в настоящее время находятся в стадии разработки. Как ожидается, они будут использоваться для терапии плоскоклеточного рака. Однако эта категория мутаций, по всей видимости, относится к пассажирским мутациям, и эффективность таргетной терапии в данном случае неоднозначна.

Рецептор фактора роста фибробластов (FGFR1) – тирозинкиназный мембранный рецептор, принимающий участие в процессах выживаемости клетки и пролиферации. Амплификации FGFR1 присутствуют у 13-25% пациентов с плоскоклеточным раком легкого. Они чаще наблюдаются у курильщиков и ассоциируются с неблагоприятным прогнозом. Таргетные препараты находятся в стадии разработки. Описан случай регрессии опухоли при терапии ингибитором FGFR1 тирокиназы – препаратом BGJ398.

Заключение

Изучение и понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе процессов малигнизации у пациентов с НМРЛ, позволило разработать ряд таргетных препаратов, которые способны производить селекцию между нормальными и раковыми клетками. Наиболее эффективными биомаркерами, детерминирующими результативность таргетной терапии, являются драйверные мутации – соматические генетические аномалии. Драйверные мутации присутствуют в геноме раковых клеток и нарушают синтез протеинов, играющих критическую роль в процессах роста и выживания клеток. Достаточно часто драйверные мутации закрепляют онкогенный фенотип клетки, приводя к тому, что клетка выключается из процессов биологической регуляции, и ее дальнейшее выживание определяется сигналами, поступающими от драйвера.

Наиболее известными онкомаркерами являются мутации EGFR и транслокации ALK. Идентификация данных онкомаркеров легла в основу разработки высокоспецифичных таргетных средств, применение которых позволило добиться значительных успехов при лечении рака легких.

Список литературы

1. Демидова И.А., Баринов А.А., Савелов Н.А. и др. Исследование молекулярно-генетических нарушений у больных аденокарциномой легких. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. - 2012; 2: 28-34
2. Шнейдер О.В., Камилова Т.А., Голота А.С., и др. Биомаркеры и таргетная терапия при раке легких // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. - 2021. - Т. 3. - №1. - С. 74-94. doi: [10.36425/rehab63268https://journals.eco-vector.com/2658-6843/article/view/63268](https://journals.eco-vector.com/2658-6843/article/view/63268)
3. Е. В. Артамонова, д. м. н., вед. научный сотрудник отделения амбулаторной химиотерапии.//Медицинский журнал. – 2017. - №25. – С. 17-26.
4. С.А. Тюлядин.// Практическая онкология. – 2019. – Т.20, №4. – С. 274-288.
5. Имянитов Е. Н. // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11, № 3. – С. 123–130