

СВЯЗЬ МУТАЦИЙ ГЕНА *EGFR* С КЛИНИКО-ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО У ПАЦИЕНТОВ ЮГА РОССИИ

Водолажский Д.И., Кит О.И., Максимов А.Ю., Антоненко А.В., Двадненко К.В., Владимирова Л.Ю., Лейман И.А., Лазутин Ю.Н.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, 344037 Ростов-на-Дону

Проведен анализ взаимосвязи мутаций гена EGFR с клинико-патологическими особенностями у пациентов с аденокарциномой легкого, проживающих на юге России. Учитывали пол, возраст, локализацию первичной опухоли, степень дифференцировки опухолевых клеток, наличие регионарных метастазов, стадию заболевания, статус курения у пациентов с мутантным и диким типами гена EGFR. Анализировали частоты 29 соматических мутаций в экзонах 18–21 гена EGFR. Выявлены статистически значимые ассоциации мутантного типа гена EGFR с полом, статусом курения и стадией заболевания.

Ключевые слова: аденокарцинома легкого; мутации гена EGFR, юг России.

THE RELATIONSHIP BETWEEN EGFR MUTATION AND CLINICO-PATHOLOGICAL FEATURES OF LUNG ADENOCARCINOMA IN RESIDENTS OF SOUTHERN RUSSIA

Vodolazhsky D.I., Kit O.I., Maksimov A.Yu., Antonets A.V., Dvadnenko K.V., Vladimirova L.Yu., Leiman I.A., Lazutin Yu.N.

Rostov Research Oncological Institute, Rostov-on-Don, Russia

The study was designed to analyse the relationship between EGFR mutation and clinico-pathological features of lung adenocarcinoma in residents of southern Russia taking account of their age and sex, localization of the primary tumour, its cell differentiation, regional metastases, stage of disease and smoking status of the patients with mutant and wild-type EGFR genes. The frequency analysis included 29 somatic mutations in EGFR exons 18–21. The study revealed statistically significant associations of EGFR gene mutations with gender, smoking and stage of disease.

Key words: lung adenocarcinoma; EGFR gene mutations; southern Russia.

Количество вновь зарегистрированных случаев заболевания раком в 2012 г. во всем мире возросло до 14,1 млн (12,7 млн в 2008 г.). Число умерших от онкологических заболеваний увеличилось до 8,2 млн (7,6 млн в 2008 г.), впрочем этот показатель пропорционален увеличению числа вновь зарегистрированных случаев. Всего в 2012 г. отмечено 32,6 млн пациентов старше 15 лет, у которых был установлен диагноз «рак» в период с 2007 по 2012 г. Наиболее высокая смертность отмечена среди пациентов с диагнозом «рак легких» (1,6 млн, или 19,4% от общего числа умерших) [1]. Немелкоклеточный рак легкого стабильно занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости и смертности как в России, так и во всем мире. Ежегодно в России заболевают около 50 тыс. человек, из которых 54% погибают на первом году жизни после установления диагноза, а 65% обращаются за медицинской помощью уже с запущенными стадиями [2].

Мутации гена *EGFR* чаще обнаруживаются в ткани аденокарцином легкого у некурящих женщин разных этнических групп, однако также могут обнаруживаться в других подгруппах пациентов с немелкоклеточным раком легкого, в том числе у бывших или настоящих курильщиков и при других гистологических типах онкологических заболеваний [3–5]. При сравнении эффективности использования терапии ингибиторами тирозинкиназ у пациентов с диким типом гена *EGFR* и у пациентов — носителей соматических мутаций в этом гене; последние имеют более продолжительный

период выживаемости даже по сравнению с использованием традиционной химиотерапии [6]. Медиана общей выживаемости у пациентов с метастатическим раком легкого у пациентов с мутантным геном *EGFR*, получавших лечение ингибиторами EGFR первого и второго поколения, составляет около 2 лет [7, 8]. Более продолжительный период выживаемости может быть также связан с более благоприятным прогнозом в целом у пациентов с мутациями в гене *EGFR*, чем при диком типе гена [8–9]. Более того, пациенты с мутациями в гене *EGFR*, получавшие ингибиторы EGFR в первой линии терапии, живут дольше, чем те, кому эти препараты были назначены во второй линии терапии (медиана общей выживаемости 30,5 мес против 23,6 соответственно, $p = 0,31$) [7]. Применение таргетных препаратов нового поколения, таких как низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназного рецептора EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor — рецептор эпидермального фактора роста), в настоящее время позволило увеличить общую выживаемость пациентов с аденокарциномой легкого при наличии у них активирующих мутаций в гене *EGFR*. Эти мутации чаще всего наблюдаются в экзонах 18–21 гена *EGFR*, кодирующих участок киназного домена рецептора. Соматические мутации гена *EGFR* обычно находятся в гетерозиготном состоянии и часто сопровождаются амплификацией мутантного гена [10]. Приблизительно 90% этих мутаций составляют делеции в экзоне 19 и SNP-мутация L858R в экзоне 21 [11]. Данные мутации

повышают киназную активность EGFR — начальной структуры сигнального пути EGFR—RAS—RAF—MEK—MAPK. Это приводит к гиперактивации клеточной пролиферации, ангиогенеза, ингибированию апоптоза, что способствует увеличению выживаемости клеток, в том числе онкотрансформированных.

Изучению частоты мутаций гена *EGFR* и их связи с клинико-патологическими особенностями у пациентов с колоректальным раком были посвящены многочисленные исследования [3, 7—11]. На юге России подобные исследования ранее не проводились. Вместе с тем население этой территории имеет свои популяционные особенности, что требует подробного изучения.

Цель исследования заключалась в изучении полиморфизма 29 мутаций соматического происхождения гена *EGFR* в тканях опухолевых биоптатов у пациентов с диагнозом «аденокарцинома легкого» на юге России и определении взаимосвязи обнаруженных мутаций с клинико-патологическими особенностями пациентов, получавших стационарное лечение в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте Минздрава России. Проведение исследования необходимо для адекватного назначения таргетных препаратов — эрлотиниба, gefитиниба.

Материал и методы

В исследование было включено 140 пациентов (88 мужчин и 52 женщины) в возрасте от 34 до 77 лет, преимущественно русских, с морфологически подтвержденным диагнозом «аденокарцинома легкого». Из пациентов 62,1% проживают в городской местности, а 37,9% — в сельской. Русские (100 человек) составили 71,6% от всей совокупности обследованных пациентов. Остальные 28,4% составили представители следующих национальностей: украинцы (5,7%), дагестанцы (5%), чеченцы (7,8%), адыги (0,7%), армяне (2,1%), кабардинцы (4,4%), черкесы (1,4%) и осетины (2,1%).

Из фиксированных в 10% забуференном формалине и залитых в парафин образцов тканей опухолей получали срезы толщиной 3 мкм. Процедура экстракции ДНК включала в себя стандартную депарафинизацию срезов ксилолом и последующую экстракцию суммарной ДНК набором реагентов QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (QIAGEN, Германия) в соответствии с протоколом производителя. Концентрацию выделенной из образцов ДНК измеряли на флуориметре Qubit 2.0 с использованием набора Quant-iT™ dsDNA High-Sensitivity (HS) Assay Kit (Invitrogen, США). Определение 29 соматических мутаций гена *EGFR* осуществляли с использованием набора реагентов EGFR RGQ PCR Kit (QIAGEN, Германия) на термоциклере Rotor-Gene Q (QIAGEN, Германия).

Статистический анализ выполняли с использованием прикладных пакетов программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 8.0. Определяли различия частот мутаций мутантного и дикого типов гена *EGFR* в группах пациентов, объединенных по полу, возрасту, локализации первичной опухоли, степени дифференцировки опухолевых клеток, наличию регионарных метастазов, стадии заболевания, статусу курения. Оценку достоверности различий проводили с использованием непараметрического критерия χ^2 для уровня статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Для решения поставленной задачи мы проанализировали распределение мутаций в зависимости от пола, возраста, статуса курения, национальности, локализации первичной опухоли, степени дифференцировки, стадии опухолевого процесса, клинической картины заболевания, проведенного лечения у пациентов с диагнозом «аденокарцинома легкого» на юге России.

Согласно данным клинических исследований, соматические мутации гена *EGFR* в опухолях немелкоклеточной карциномы легкого

Таблица 1. Список определяемых соматических мутаций гена *EGFR* в опухолевой ткани

Определяемые мутации гена <i>EGFR</i>	Экзон	Замена основания (номер по COSMIC)	Частота (среди всех мутаций), %	Чувствительность к терапии ингибиторами тирозинкиназ
T790M	20	2369C>T (6240)	< 5	Пониженная
Делеции	19	2235_2249del15 (№ 6223); 2235_2252>AAT (комплексная) (№ 13551); 2236_2253del18 (№ 12728); 2237_2251del15 (№ 12678); 2237_2254del18 (№ 12367); 2237_2255>T (комплексная) (№ 12384); 2236_2250del15 (№ 6225); 2238_2255del18 (№ 6220); 2238_2248>GC (комплексная) (№ 12422); 2238_2252>GCA (комплексная) (№ 12419); 2239_2247del9 (№ 6218); 2239_2253del15 (№ 6254); 2239_2256del18 (№ 6255); 2239_2248TTAAGAGAAG>C (комплексная) (№ 12382); 2239_2258>CA (комплексная) (№ 12387); 2240_2251del12 (№ 6210); 2240_2257del18 (№ 12370); 2240_2254del15 (№ 12369); 2239_2251>C (комплексная) (№ 12383)	~48	Повышенная
L858R	21	2573T>G (№ 6224)	~43	То же
L861Q	21	2582T>A (№ 6213)	~2	- " -
G719X	18	2156G>C (№ 6239); 2155G>A (№ 6252); 2155G>T (№ 6253)	~3 (суммарно)	- " -
S768I	20	2303G>T (№ 6241)	< 1	Пониженная
Инсерции в экзоне 20	20	2307_2308ins9 (№ 12376); 2319_2320insCAC (№ 12377); 2310_2311insGGT (№ 12378)	~4	То же

точного рака легкого обнаруживаются примерно у 10% пациентов в США и у 35% — в странах Восточной Азии. В проведенном нами исследовании суммарная общая частота мутаций гена *EGFR* у пациентов с аденокарциномой легкого на юге России составила 18,6% (табл. 1). Это позволяет отнести пациентов, проживающих на юге России, по общей частоте мутаций гена *EGFR* в тканях аденокарцином легкого к промежуточному типу — между популяцией США и популяциями стран Восточной Азии, однако по этому показателю пациенты юга России имеют показатель частоты соматических мутаций гена *EGFR*, более сходный с пациентами США, нежели с Восточно-Азиатской популяцией (табл. 2). Этот вывод подтверждается также тем, что у отдельно взятых пациентов на юге России, относящихся к русской популяции, частота возникновения мутантного гена *EGFR* составляет 16% (наши собственные данные).

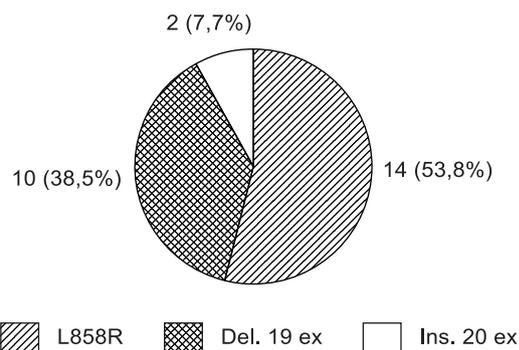
Мутация L858R в экзоне 21 гена *EGFR* проходит по типу трансверсии (см. табл. 1) и приводит к замене лейцина (L) на аргинин (R) в кодирующем триplete 858 киназного домена рецептора. По данным Т. Mitsudomi и Yatabe [13], Н. Yasida и соавт. [14], частота мутации L858R среди других мутаций гена *EGFR* составляет 43% (см. табл. 1). У пациентов на юге России, по нашим собственным данным, доля SNP-мутаций L858R в экзоне 21 гена *EGFR* составила 53,8% от всех мутаций,

зафиксированных в настоящем исследовании. Это на 25% превышает показатель, приведенный в цитируемой выше работе (см. табл. 2).

Делеции при раке легкого в экзоне 19 встречаются примерно в 48% случаев мутаций гена *EGFR* (см. табл. 1). Пациенты, у которых имеются делеции в экзоне 19 или SNP-мутация L858R гена *EGFR*, демонстрируют положительные результаты лечения gefenитибом при рентгенологическом исследовании опухоли более чем в 50—70% случаев в проспективных исследованиях, включая третью фазу рандомизированных исследований [6—7, 13]. Наряду с делециями в экзоне 19 гена *EGFR* в этом же экзоне встречаются и инсерции (1% всех мутаций), приводящие к потере 6 аминокислот в киназном домене рецептора. Указанный тип мутаций также увеличивает чувствительность к ингибиторам тирозинкиназ [15]. Данные, полученные в рамках настоящего исследования (см. рисунок), наглядно демонстрируют, что удельный вес делеций в экзоне 19 гена *EGFR* составляет 38,5%. Полученная нами величина для пациентов на юге России приблизительно на 25% меньше аналогичного значения, приведенного в табл. 1. При этом следует отметить, что суммарное значение мутаций в экзонах 19 и 21 гена *EGFR* (делеции и L858R соответственно), полученное нами у пациентов на юге России, с большой точностью совпа-

Таблица 2. Ассоциации наличия мутаций гена *EGFR* с клинико-патологическими характеристиками пациентов с аденокарциномой легкого

Показатель	Общее число пациентов (n = 140 — 100%)	Дикий тип (n = 114 — 81,4%)	Мутантный тип (n = 26 — 18,6%)	χ^2	Значение p, статистическая значимость p < 0,05
Пол, n (%):					
мужчины	88 (63,0%)	81 (92%)	7 (8%)	17,7	0,00001
женщины	52 (37,0%)	33 (63,5%)	19 (36,5%)		Значимо
Возраст, n (%):					
до 55 лет	51 (36,4%)	47 (92,2%)	4 (7,8%)	6,11	0,0135
старше 55 лет	89 (63,6%)	67 (75,3%)	22 (24,7%)		Значимо
Локализация первичной опухоли, n (%):					
левое легкое	63 (45,0%)	53 (81,6%)	10 (18,4%)	0,55	0,4577
правое легкое	77 (55,0%)	61 (70,5%)	16 (29,5%)		Незначимо
Степень дифференцировки опухолевых клеток, n (%):					
G1—G2	66 (47,0 %)	47(71,2 %)	19 (28,8 %)	8,62	0,0033
G3	74 (53,0%)	67 (90,5%)	7 (9,5%)		Значимо
Статус курения, n (%):					
курящие	75 (53,6%)	70 (93,3%)	5 (6,7%)	15,1	0,0001
некурящие	65 (46,4%)	44 (67,7%)	21 (32,3%)		Значимо
Метастазы в регионарные лимфатические узлы, n (%):					
есть	85 (69,1%)	70 (82,4%)	15 (17,6%)	0,12	0,7266
нет	55 (30,9%)	44 (80,0%)	11 (20,0%)		Незначимо
Стадия, n (%):					
I—II	63 (45,0%)	48 (76,2%)	15 (23,8%)	2,08	0,1494
III—IV	77 (55,6%)	66 (85,7%)	11 (14,3%)		Незначимо



Частота различных мутаций в гене *EGFR* у пациентов с аденокарциномой на Юге России ($n = 140$).

дают с данными других авторов, представленными в табл. 1 — 91 и 92% соответственно. Таким образом, в проведенном исследовании наблюдается перераспределение частот мажорных мутаций (делеции в экзоне 19 и SNP-мутации L858R) внутри очень стабильного суммарного показателя — 91—92%.

Инсерции в экзоне 20 гена *EGFR* составляют приблизительно 4% от всех детектируемых мутаций в гене *EGFR* при аденокарциноме легкого [13]. Большинство инсерций экзона 20 происходит между положениями аминокислот 767 и 774 в петле, следующей за С-спиралью киназного домена [14]. В предклинических испытаниях инсерции в экзоне 20 проявили ассоциацию с низкой чувствительностью к обратимым ингибиторам тирозинкиназ *EGFR* — эрлотинибу (тарцева) и gefитинибу (иресса) и необратимым ингибиторам тирозинкиназ: нератинибу, афатинибу, дакомитинибу [16]. Данные, представленные в рамках настоящего исследования, демонстрируют наличие инсерций в экзоне 20 гена *EGFR* в количестве 7,7% от общего количества детектированных нами мутаций у пациентов на юге России (см. рисунок, табл. 2), что почти в 2 раза превышает показатель по данным литературы. Поэтому анализ мутаций в указанном локусе гена *EGFR* представляется необходимым, так как является причиной низкой чувствительности к ингибиторам тирозинкиназ *EGFR*.

Соматическая мутация T790M редко (< 5%) обнаруживается у пациентов при раке легкого с мутантным типом гена *EGFR*, не получавших терапию ингибиторами тирозинкиназ [17]. Такая исходная мутация T790M главным образом происходит с другими мутациями гена *EGFR*, повышающими чувствительность к ингибиторам тирозинкиназы *EGFR*. Однако в такой сочетанной ситуации отмечается пониженная чувствительность к терапии препаратами этой группы [18]. Мутация T790M может определяться как вторичная более чем у 50% пациентов при раке легкого с мутантным геном *EGFR* с развившейся резистентностью к эрлотинибу или gefитинибу [19—22]. В исследованиях последних лет показано, что пациенты с мутацией T790M как механизмом приобретенной резистентности к терапии ингибиторами тирозинкиназ *EGFR*, могут вновь давать положительный ответ на терапию после перерыва в лечении указанными препаратами. Приблизительно у половины пациентов с исходной мутацией T790M в

ткани опухоли легкого такая мутация может быть герминогенной. В некоторых случаях мутация T790M может быть связана с наследственными синдромами [18], однако в рамках настоящего исследования эта мутация не была выявлена ни в одном случае, что заставляет нас предположить, что вероятность ее обнаружения у пациентов на юге России не превышает 3% (см. рисунок).

Мутация G719A приводит к замене аминокислоты глицина (G) на аланин (A) в позиции 719 в экзоне 18 гена *EGFR*. В позиции 719 также описаны 2 дополнительные независимые мутации — G719C и G719S — с заменой глицина на цистеин или серин соответственно. Суммарно частота этих трех точечных мутаций составляет 3% среди всех мутаций *EGFR* при раке легкого [13, 23]. Эти мутации связаны с повышенной чувствительностью к ингибиторам *EGFR* — эрлотинибу и gefитинибу.

Приблизительно в 2% случаев рака легкого с мутантным типом гена *EGFR* встречается мутация L861Q, результатом которой является замена лейцина (L) на глутамин (Q) в позиции 861 киназного домена [13]. Указанная мутация повышает чувствительность к ингибиторам тирозинкиназы *EGFR* [3, 24].

Согласно полученным данным, мутации L861Q, G719X, T790M и S768I не обнаружены, что свидетельствует об их относительно низкой встречаемости в популяциях, проживающих на юге России (менее 3% от числа мутаций).

Вероятность обнаружения мутантного гена *EGFR* у больных со степенью дифференцировки опухолевых клеток G1—G2 по сравнению со степенью дифференцировки G3 в нашем исследовании была почти в 3 раза больше. Различие между этими группами статистически достоверно ($p < 0,0033$; см. табл. 2).

В ходе анализа ассоциаций клинико-патологических особенностей групп пациентов с мутантным и диким типами гена *EGFR* связи мутантного статуса с локализацией первичной опухоли (левое или правое легкое) и наличием метастазов в регионарные лимфатические узлы не выявлено (см. табл. 2). В рамках нашего исследования статистически достоверно установлено, что у женщин мутации гена *EGFR* встречаются более чем в 4 раза чаще, чем у мужчин, а у некурящих пациентов почти в 5 раз чаще, чем у курящих (см. табл. 2). У пациентов старше 55 лет вне зависимости от пола и статуса курения также наблюдалось почти 4-кратное увеличение числа случаев диагностики мутантного типа гена *EGFR* по сравнению с показателем в возрасте менее 55 лет (различия статистически достоверны для уровня значимости $p < 0,0135$, см. табл. 2). Выявлен тренд к более высокой вероятности обнаружить мутантный тип гена *EGFR* на более ранних (I и II) стадиях онкологического заболевания по сравнению с вероятностью на III и IV стадиях заболевания.

Заключение

В проведенном исследовании впервые определена частота соматических мутаций гена *EGFR* у пациентов с аденокарциномой легкого на юге России, что составляет

18,6% или 16% в русской популяции больных раком легких. Этот показатель почти в 1,5 раза превышает аналогичный показатель для западноевропейской популяции (приблизительно 10%), но почти в 2 раза ниже аналогичного показателя для азиатской популяции (приблизительно 35%). Подавляющую часть детектируемых нами мутаций (92,3%) составляли SNP-мутации L858R (53,8% от всех обнаруженных мутаций) и делеции в экзоне 19 гена *EGFR* (38,5% от всех обнаруженных мутаций); 7,7% детектируемых мутаций составили инсерции в экзоне 20 *EGFR*, что почти в 2 раза превышает аналогичное значение для других популяций. Ожидаемые частоты остальных изученных мутаций (T790M, L861Q, G719X и S768I) для данной популяции составляют менее 3%, так как указанные мутации фактически не были обнаружены в рамках проведенного исследования.

Выявленные ассоциации мутаций гена *EGFR* с клинико-патологическими особенностями позволяют с более высокой вероятностью ожидать мутантный тип гена *EGFR* у женщин по сравнению с мужчинами (приблизительно в 3 раза чаще; $p < 0,0001$); у некурящих па-

циентов по сравнению с курящими (приблизительно в 5 раз чаще; $p < 0,0001$); у пациентов со степенью дифференцировки опухолевых клеток G1—G2 по сравнению со степенью дифференцировки G3 (приблизительно в 3 раза чаще; $p < 0,0033$); у пациентов старше 55 лет по сравнению с группой пациентов в возрасте до 55 лет (приблизительно в 3 раза чаще; $p < 0,0135$).

Кроме того, выявлена тенденция к более высокой частоте обнаружения мутаций гена *EGFR* на I и II стадиях онкологического заболевания (почти в 2 раза) по сравнению с показателями на III и IV стадиях, что свидетельствует о необходимости проведения молекулярно-генетического анализа соматических мутаций и таргетной терапии, начиная с самых ранних стадий опухолевого роста.

Проведение молекулярно-генетического исследования у пациентов с диагнозом «аденокарцинома легкого» на юге России позволило более полно охарактеризовать популяцию по частотному спектру различных SNP-мутаций гена *EGFR* и существенно повысить эффективность таргетной терапии.

Сведения об авторах:

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт

Кит Олег Иванович (Kit O.I.) — д-р мед. наук, проф., директор института.

Максимов Алексей Юрьевич (Maksimov A.Yu.) — д-р мед. наук, проф., зам. директора по перспективным научным разработкам.

Владимирова Любовь Юрьевна (Vladimirova L.Yu.) — д-р мед. наук, проф., рук. отд. химиогормонотерапии.

Лейман Игорь Александрович (Leyman I. A.) — канд. мед. наук, врач отделения торакальной хирургии.

Лазутин Юрий Николаевич (Lazutin Yu.N.) — канд. мед. наук, доцент, ст. науч. сотр. отделения органов дыхания.

Лаборатория молекулярной онкологии

Водолажский Дмитрий Игоревич (Vodolazhsky D.I.) — канд. биол. наук, рук. лаборатории.

Антонец Анна Валерьевна (Antonets A.V.) — канд. мед. наук, мл. науч. сотр.

Двадненко Константин Владимирович (Dvadnenko K.V.) — канд. мед. наук, науч. сотр.; e-mail: sarmatkv@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА

- Bray F., Ren J., Masuyer E., Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int. J. Cancer*. 2013; 132 (5): 1133—45.
- Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году*. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России. 2012.
- Lynch T., Bell D., Sordella, Gurubhagavatula S., Okimoto R.A., Brannigan B.W. et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (21): 2129—39.
- Paez J.G., Jänne P.A., Lee J.C., Tracy S., Greulich H., Gabriel S. et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004; 304 (5676): 1497—500.
- Pao W., Miller V., Zakowski M., Doherty J., Politi K., Sarkaria I. et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from «never smokers» and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2004; 101 (36): 13306—11.
- Владимирова Л.Ю., Кит О.И., Шолохова Е.А. Роль гистологического и молекулярного анализа в выборе метода лечения мелкоклеточного рака легкого поздних стадий. *Фарматека*. 2012; 8: 9—19.
- Fukuoka M., Wu Y.L., Thongprasert S., Sunpaweravong P., Leong S.S., Sriuranpong V. et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (21): 2866—74.
- Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K., Sugawara S., Oizumi S., Isobe H. et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362 (25): 2380—8.
- Kosaka T., Yatabe Y., Onozato R., Kuwano H., Mitsudomi T. Prognostic implication of EGFR, KRAS, and TP53 gene mutations in a large cohort of Japanese patients with surgically treated lung adenocarcinoma. *J. Thorac. Oncol.* 2009; 4 (1): 22—9.
- Водолажский Д.И., Антонец А.В., Лаштабега Д.А., Двадненко К.В. Исследование мутаций генов EGFR и KRAS у пациентов Юга России с аденокарциномой легкого. В кн.: *Актуальные проблемы биологии, нанотехнологий и медицины*. Материалы V Международной научно-практической конференции. 3—5 октября 2013 г. Ростов на/Д; 2013: 223—9.
- Marks J.L., Broderick S., Zhou Q., Chitale D., Li A.R., Zakowski M.F. et al. Prognostic and therapeutic implications of EGFR and KRAS mutations in resected lung adenocarcinoma. *J. Thorac. Oncol.* 2008; 3 (2): 111-6.
- Soh J., Okumura N., Lockwood W.W., Yamamoto H., Shigematsu H., Zhang W. et al. *Oncogene mutations, copy number gains and mutant allele specific imbalance (MASI) frequently occur together in tumor cells*. 2009 Available at: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0007464> (Accessed 14 October 2009)
- Mitsudomi T., Yatabe Y. Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR gene and cancer. *FEBS J.* 2010; 277 (2): 301—8.
- Yasuda H., Kobayashi S., Costa D.B. EGFR exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer: preclinical data and clinical implications. *Lancet Oncol.* 2012; 13 (1): 23—31.
- He M., Capelletti M., Nafa K., Yun C.H., Arcila M.E., Miller V.A., et al. EGFR exon 19 insertions: a new family of sensitizing EGFR mutations in lung adenocarcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18 (6): 1790—7.
- Ellison G., Zhu G., Moulis A., Dearden S., Speake G., McCormack R. EGFR mutation testing in lung cancer: a review of available methods and their use for analysis of tumor tissue and cytology samples. *J. Clin. Pathol.* 2013; 66 (2): 79—89.
- Inukai M., Toyooka S., Ito S., Asano H., Ichihara S., Soh J. et al. Presence of epidermal growth factor receptor gene T790M mutation as a minor clone in non-small cell lung cancer. *Cancer Res.* 2006; 66 (16): 7854—8.

18. Bell D.W., Gore I., Okimoto R.A., Godin-Heymann N., Sordella R., Mulloy R. et al. Inherited susceptibility to lung cancer may be associated with the T790M drug resistance mutation in EGFR. *Nature Genet.* 2005; 37 (12): 1315—6.
 19. Kobayashi S., Boggon T.J., Dayaram T., Jänne P.A., Kocher O., Meyerson M. et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (8): 786—92.
 20. Engelman J.A., Zejnullahu K., Gale C.M., Lifshits E., Gonzales A.J., Shimamura T. et al. PF00299804, an irreversible pan-ERBB inhibitor, is effective in lung cancer models with EGFR and ERBB2 mutations that are resistant to gefitinib. *Cancer Res.* 2007; 67 (24): 11924—32.
 21. Ladanyi M., Pao W. Lung adenocarcinoma: guiding EGFR-targeted therapy and beyond. *J. Mod. Pathol.* 2008; 2: 16—22.
 22. Sordella R., Bell D.W., Haber D.A., Settleman J. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. *Science.* 2004; 305 (5687): 1163—7.
 23. Демидова И.А., Баринов А.А., Савелов Н.А., Гриневи́ч В.Н., Попов М.И., Строяковский Д.Л. и др. Исследование молекулярно-генетических нарушений у больных аденокарциномой легкого. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2012; 2: 28—34.
 24. Girard N., Lou E., Azzoli C.G., Reddy R., Robson M., Harlan M. et al. Analysis of genetic variants in never-smokers with lung cancer facilitated by an Internet-based blood collection protocol: a preliminary report. *Clin. Cancer Res.* 2010; 16 (2): 755—63.
- REFERENCES
1. Bray F., Ren J., Masuyer E., Ferlay J. Globalestimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int. J. Cancer.* 2013; 132 (5): 1133—45.
 2. Chissov V.I., Stravinskiy V.V., Petrova V.G. Status of care in Russia in 2011. Moscow: FGBI «MNIIOI im. P.A. Herzen» Health Ministry of Russia; 2012. (in Russian)
 3. Lynch T., Bell D., Sordella, Gurubhagavatula S., Okimoto R.A., Brannigan B.W. et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (21): 2129—39.
 4. Paez J.G., J@anne P.A., Lee J.C., Tracy S., Greulich H., Gabriel S. et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science.* 2004; 304 (5676): 1497—500.
 5. Pao W., Miller V., Zakowski M., Doherty J., Politi K., Sarkaria I. et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from «never smokers» and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2004; 101 (36): 13306—11.
 6. Vladimirova L.Yu., Kit O.I., Sholokhova E.A. Role of histological and molecular analysis in the selection of treatment lung cancer later stages. *Farmateka.* 2012; 8: 9—19. (in Russian)
 7. Fukuoka M., Wu Y.L., Thongprasert S., Sunpaweravong P., Leong S.S., Sriuranpong V. et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (21): 2866—74.
 8. Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K., Sugawara S., Oizumi S., Sobue H. et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362 (25): 2380—8.
 9. Kosaka T., Yatabe Y., Onozato R., Kuwano H., Mitsudomi T. Prognostic implication of EGFR, KRAS, and TP53 gene mutations in a large cohort of Japanese patients with surgically treated lung adenocarcinoma. *J. Thorac. Oncol.* 2009; 4 (1): 22—9.
 10. Vodolazhskiy D.I., Antonets A.V., Lashtabega D.A., Dvadenko K.V. Investigation of gene mutations of EGFR and KRAS in patients with South Russia adenocarcinoma. In: *Actual Problems of Biology, Nanotechnology and Medicine: Proceedings V International Symposium.* Rostov-on-Don; 2013: 228—9. (in Russian)
 11. Marks J.L., Broderick S., Zhou Q., Chitale D., Li A.R., Zakowski M.F. et al. Prognostic and therapeutic implications of EGFR and KRAS mutations in resected lung adenocarcinoma. *J. Thorac. Oncol.* 2008; 3 (2): 111-6.
 12. Soh J., Okumura N., Lockwood W.W., Yamamoto H., Shigematsu H., Zhang W. et al. *Oncogene mutations, copy number gains and mutant allele specific imbalance (MASI) frequently occur together in tumor cells.* 2009 Available at: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0007464> (Accessed 14 October 2009)
 13. Mitsudomi T., Yatabe Y. Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR gene and cancer. *FEBS J.* 2010; 277 (2): 301—8.
 14. Yasuda H., Kobayashi S., Costa D.B. EGFR exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer: preclinical data and clinical implications. *Lancet Oncol.* 2012; 13 (1): 23—31.
 15. He M., Capelletti M., Nafa K., Yun C.H., Arcila M.E., Miller V.A., et al. EGFR exon 19 insertions: a new family of sensitizing EGFR mutations in lung adenocarcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18 (6): 1790—7.
 16. Ellison G., Zhu G., Moulis A., Dearden S., Speake G., McCormack R. EGFR mutation testing in lung cancer: a review of available methods and their use for analysis of tumor tissue and cytology samples. *J. Clin. Pathol.* 2013; 66 (2): 79—89.
 17. Inukai M., Toyooka S., Ito S., Asano H., Ichihara S., Soh J. et al. Presence of epidermal growth factor receptor gene T790M mutation as a minor clone in non-small cell lung cancer. *Cancer Res.* 2006; 66 (16): 7854—8.
 18. Bell D.W., Gore I., Okimoto R.A., Godin-Heymann N., Sordella R., Mulloy R. et al. Inherited susceptibility to lung cancer may be associated with the T790M drug resistance mutation in EGFR. *Nature Genet.* 2005; 37 (12): 1315—6.
 19. Kobayashi S., Boggon T.J., Dayaram T., Jänne P.A., Kocher O., Meyerson M. et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (8): 786—92.
 20. Engelman J.A., Zejnullahu K., Gale C.M., Lifshits E., Gonzales A.J., Shimamura T. et al. PF00299804, an irreversible pan-ERBB inhibitor, is effective in lung cancer models with EGFR and ERBB2 mutations that are resistant to gefitinib. *Cancer Res.* 2007; 67 (24): 11924—32.
 21. Ladanyi M., Pao W. Lung adenocarcinoma: guiding EGFR-targeted therapy and beyond. *J. Mod. Pathol.* 2008; 2: 16—22.
 22. Sordella R., Bell D.W., Haber D.A., Settleman J. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. *Science.* 2004; 305 (5687): 1163—7.
 23. Demidova I.A., Barinov A.A., Savelov N.A., Grinevich V.N., Popov M.I., Stroyakovskiy D.L. et al. The study of molecular genetic abnormalities in patients with adenocarcinoma of lung. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena.* 2012; 2: 28—34. (in Russian)
 24. Girard N., Lou E., Azzoli C.G., Reddy R., Robson M., Harlan M. et al. Analysis of genetic variants in never-smokers with lung cancer facilitated by an Internet-based blood collection protocol: a preliminary report. *Clin. Cancer Res.* 2010; 16 (2): 755—63.

Поступила 04.02.14
Received 04.02.14