УДК 616-006.04:616.24-006-089 DOI: https://doi.org/10.22141/2663-3272.7.1.2024.97

Сулаєва О.[1, 2], Потоцька О.[3], Козаков Д.[1], Лівшун С.[1], Панько М.[1], Винниченко О.[4], Москаленко Ю.[5], Москаленко Р.[5]

[1]Медична лабораторія CSD LAB, м. Київ, Україна
[2]Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
[3]Університет Калгарі, Медична школа Каммінга, м. Калгарі, Альберта, Канада
[4]Сумський обласний клінічний онкологічний центр, м. Суми, Україна
[5]Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми, Україна

Молекулярні біомаркери в менеджменті пацієнтів з недрібноклітинним раком легень

Резюме. *Недрібноклітинний рак легень (НДКРЛ) є одною з провідних причин смертності в онкології. Упровадження в клінічну практику таргетної терапії та імунотерапії дозволило досягти суттєвого прогресу в поліпшенні результатів лікування хворих на НДКРЛ. Вибір стратегії лікування ґрунтується на результатах мультигенного тестування НДКРЛ з оцінкою відповідного спектра клінічно значущих біомаркерів. У цьому огляді автори систематизували дані щодо молекулярного профілю НДКРЛ різних гістологічних типів і впливу генетичних альтерацій на чутливість до різних варіантів терапії, навели аналіз поточних настанов і рекомендацій щодо молекулярного тестування пацієнтів з НДКРЛ, сформулювали вимоги щодо вибору оптимальних зразків біоматеріалу і методів тестування НДКРЛ. З огляду на широкий спектр клінічно значущих мутацій при НДКРЛ оптимальним методом генетичного тестування є NGS. При неможливості проведення NGS частина клінічно значущих генетичних альтерацій може бути визначена за допомогою полімеразної ланцюгової реакції, FISH або імуногістохімії. У разі неможливості отримання зразка пухлинної тканини мультигенне тестування НДКРЛ III–IV стадії рекомендовано проводити методом рідкої біопсії з використанням плазми крові, яка містить циркулюючу пухлинну ДНК. Дослідження циркулюючої пухлинної ДНК у крові дозволяє визначити мінімальну залишкову хворобу, визначити ефективність проведеної терапії, оцінити ризик рецидиву і прогноз.*

Ключові слова: *недрібноклітинний рак легень; драйверні мутації; таргетна терапія; імунотерапія; NGS; полімеразна ланцюгова реакція; FISH*

Вступ

Рак легень є одним з найбільш поширених видів онкологічних захворювань. У країнах Європи та США рак легень посідає друге місце серед усіх злоякісних новоутворень за рівнем захворюваності та перше місці за смертністю [1, 2]. За даними Національного канцер-реєстру України, станом на 2021 рік рак легень є провідною причиною смертності в чоловіків і входить у десятку найбільш поширених раків і причин смерті у жінок [3]. Варто зауважити, що рак легень представлений гетерогенною групою пухлин, серед яких розрізняють недрібноклітинний рак легень (НДКРЛ; 85 % випадків) і дрібноклітинний рак легень (15 %) [4]. На жаль, лише 20 % НДКРЛ діагностується на ранніх стадіях (I–II стадії). Натомість у більшості пацієнтів НДКРЛ діагностують на пізніх (III–IV) стадіях, коли рак поширюється на регіонарні лімфатичні вузли і/або інші органи, що суттєво впливає на виживаність [5]. За даними Національного інституту раку США, 5-річна виживаність пацієнтів з поширеним НДКРЛ становить близько 8,2 %, натомість при діагностиці локалізованих форм НДКРЛ цей показник значно вищий і дорівнює 62,8 % [6]. Клінічна значущість раку легень визначила активну розробку сучасних методів лікування, зокре-

© «Практична онкологія» / «Practical oncology» («Praktična onkologìâ»), 2024
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Сулаєва Оксана Миколаївна, доктор медичних наук, професор, медичний директор, Медична лабораторія CSD LAB, вул. Васильківська, 45, м. Київ, 03022, Україна; e-mail: o.sulaieva@csd.com.ua; професор кафедри сучасних технологій медичної діагностики та лікування, Інститут післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна

For correspondence: Oksana Sulaieva, MD, DSc, PhD, Professor, Medical Director, Medical Laboratory "CSD LAB", Vasylkivska st., 45, Kyiv, 03022, Ukraine; e-mail: o.sulaieva@csd.com.ua; Professor at the Department of Modern Technologies of Medical Diagnostics and Treatment, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine

Full list of authors information is available at the end of the article.

ма таргетної терапії та імунотерапії НДКРЛ [7–9]. Тож тривожна статистика захворюваності й смертності від НДКРЛ певною мірою компенсується обнадійливою динамікою зростання частки пацієнтів з показаннями до таргетної терапії та поліпшенням загальної відповіді на неї.

Варто зауважити, що точкою відліку в індивідуалізації менеджменту пацієнтів з раком легень є визначення гістологічного типу карцином відповідно до оновленої у 2021 році класифікації ВООЗ [10]. Проте ключову роль у персоналізації лікування пацієнтів з НДКРЛ відіграє молекулярно-генетична діагностика, що дозволяє визначити драйверні мутації, які в більшості випадків є мішенями подальшого лікування [4, 5, 10]. У 2010 році Колегія американських патологів (CAP), Міжнародна асоціація з вивчення раку легень (IASLC) і Асоціація молекулярної патології (AMP) сформували робочу групу для систематичної оцінки доказів, що підтверджують клінічну користь молекулярного аналізу зразків раку легені, і вже у 2013 році ця робоча група опублікувала засноване на доказах керівництво для стандартної клінічної практики, останнє оновлення якого було опубліковане у 2018 р. [11]. Аналогічно Європейське товариство медичних онкологів (ESMO) і Національна комплексна онкологічна мережа в США (NCCN) регулярно оновлюють настанови щодо менеджменту пацієнтів з НДКРЛ з деталізацією щодо застосування предиктивних біомаркерів [12–14]. Ключові питання, що потрапляють в алгоритми молекулярної діагностики при раку легень, такі: 1) які біомаркери є пріоритетними для генетичного тестування при різних гістологічних типах НДКРЛ; 2) які зразки можуть бути використані для молекулярно-генетичної діагностики; 3) які методи тестування є оптимальними і в яких умовах вони мають бути виконані.

Метою цього огляду є аналіз сучасних даних і міжнародних настанов щодо молекулярних біомаркерів і методів їх оцінки для персоналізації менеджменту пацієнтів з НДКРЛ.

Стратегія пошуку літератури

Літературний пошук проводився у наукових базах PubMed, SCOPUS і Web of Science за такими пошуковими термінами: «рак легень», «предиктивні біомаркери», «прогностичні біомаркери», «аденокарцинома легень», «генетичні порушення», «молекулярний ландшафт», «циркулююча пухлинна ДНК», «рідка біопсія», «таргетна терапія» тощо. Порівняння та аналіз молекулярно-генетичних методів, рекомендованих до застосування при НДКРЛ, виконували з використанням керівництв CAP/IASLC/AMP, NCCN та ESMO.

Молекулярний ландшафт НДКРЛ різних гістологічних типів

Для НДКРЛ характерна висока частота і широкий спектр драйверних мутацій, які виявляються у 70 % випадків ранніх стадій НДКРЛ і більше ніж у 90 % метастатичних форм [4, 10, 15]. Спектр генетичних порушень при НДКРЛ включає різноманітні соматичні мутації, хромосомні перебудови та зміни кількості копій генів, що визначають активацію онкогенів і порушення механізмів регуляції клітинного циклу, апоптозу, міграції клітин, сприяючи канцерогенезу [7, 16, 17]. Проте частота і варіанти генетичних альтерацій варіюють залежно від гістологічного типу та стадії пухлинного процесу [4, 15]. Найбільш частими варіантами НДКРЛ є аденокарцинома (40 %) і плоскоклітинний рак (20–30 %). Рідше зустрічаються аденосквамозна карцинома, великоклітинна карцинома (ВКК) та інші гістологічні підтипи НДКРЛ [10].

Аденокарцинома легень (АК) є найбільш поширеним варіантом НДКРЛ і характеризується численними соматичними мутаціями та певними варіантами реаранжувань генів при відносно низькому рівні варіацій кількості копій порівняно з плоскоклітинними карциномами (ПКК) [5, 7, 17, 18]. Більшість соматичних мутацій при АК зачіпають роботу сигнальних каскадів *RAS-MEK-ERK* і *PIK3CA-mTOR* [16, 19]. Доволі поширеними для всіх типів НДКРЛ є також мутації в генах *TP53* і *LRP1B*, проте АК демонструють більш високу частоту соматичних мутацій у генах *KRAS, EGFR, KEAP1, STK11, MET, BRAF, RBM10, KEAP1, RAF1, RIT1* порівняно з ПКК [18, 20, 21]. Для генів *ALK, ROS1, RET* і *NTRK* характерним є залучення до реаранжувань [8, 18, 19].

При НДКРЛ описані також численні варіанти хромосомних порушень, проте їх частота при АК нижча за аналогічний показник при ПКК (10 % при АК порівно з 30–40 % при ПКК) [5, 16]. Типовими варіантами хромосомних аберацій є делеції хромосоми 9p21.3, яка містить гени *CDKN2A* і *CDKN2B* (що кодують інгібітори циклін-залежних кіназ), що призводить до порушення контролю клітинного циклу [18, 20]. Серед широкого спектра різних варіантів соматичних мутацій і реаранжувань, ідентифікованих при АК, клінічно значущими є альтерації в генах *EGFR, KRAS, ALK, ROS1, BRAF, HER2, RET, MET* і *NTRK* [6, 10, 13].

Плоскоклітинний рак легень, незважаючи на наявність спільних ознак з АК, має певні специфічні молекулярні ознаки. За даними проєкту TCGA, для ПКК легень характерні численні рецидивуючі соматичні мутації, головним чином у генах *TP53, LRP1B, CDKN2A, PTEN, PIK3CA, KEAP1, MLL2, HLA-A, NFE2L2, NOTCH1, RB1* і *PDYN* [4, 7, 19]. Проте, на відміну від АК, ПКК легень має суттєво нижчу частоту драйверних мутацій у клінічно значущих онкогенах [22]. Хоча при цьому варто згадати мутації *DDR2* та ампліфікацію *FGFR1* при ПКК, які потенційно можуть стати мішенями терапевтичної інтервенції [23]. Для ПКК характерний значно нижчий рівень генних перебудов, але при цьому суттєво вища частота ампліфікацій, особливо в ділянці хромосоми 3q26-3q29. Гени в цій ділянці — *SOX2, PIK3CA, TP63, MAP3K13* і *KLH6*, залучені в контроль клітинного циклу й диференціювання клітин, часто зазнають ампліфікації [4, 24, 25]. Аналогічно ПКК легень характеризується вищим рівнем втрати кількості копій у хромосомі 9p21.3, що містить гени *CDKN2A* і *CDKN2B*, порівняно з АК легень (27 % проти 11 %) [19, 25]. Також при ПКК визначено часті зміни кількості копій у генах, що беруть участь у відпо-

віді на окиснювальний стрес (мутації *KEAP1* і *NFE2L2*) і плоскоклітинній диференціації (*SOX2, TP63*) [4, 26]. Як і при АК, сигнальний шлях PI3K-mTOR може зазнавати різноманітних змін, включаючи мутації в генах *PTEN* і *PIK3CA*, а також зміну кількості копій генів, що супроводжується дизрегуляцією вказаних сигнальних каскадів у 70 % випадків ПКК [27, 28]. Незважаючи на різноманіття генетичних мутацій у ПКК легень, цільові драйверні мутації є рідкісними, і лікування цього підтипу пухлини на сьогодні зорієнтовано в основному на хіміотерапію або імунотерапію [11–14, 27, 29, 30].

Аденосквамозна карцинома легень (АСК) — рідкісний тип НДКРЛ (4 %), що містить не менше за 10 % компонентів аденокарциноми й плоскоклітинного раку [10]. Молекулярний ландшафт АСК складається з багатьох мутацій, також описаних при АК і ПКК легень, включно з мутаціями в генах *TP53, CDKN2A, PIK3CA, RB1, PTEN* і *EGFR*, причому мутації *EGFR* є найпоширенішими [31]. Інші рідкісні підтипи НДКРЛ включають великоклітинну карциному і саркоматоїдну карциному [10]. ВКК є третім найпоширенішим підтипом, на який припадає 3–9 % НДКРЛ [30]. Більшість ВКК експресують імуногістохімічні маркери АК або ПКК. Значна кількість пухлин, які раніше діагностували як ВКК, на сьогодні перекласифіковані у ВКК-АК або ВКК-ПКК [10]. Така рекласифікація підтримується і схожістю мутаційного профілю з АК або ПКК. Проте є певні суперечливі дані стосовно ВКК-NULL (великоклітинні карциноми з нечіткою експресією адено- або плоскоклітинних маркерів або без неї). Існує думка, що ВКК-NULL можуть бути низькодиференційованим TTF-1 негативним варіантом АК [8, 30], проте деякі дослідження виявили мутації плоскоклітинного походження в ВКК-NULL [32]. Крім того, значна частка ВКК-NULL не має будь-яких специфічних генетичних особливостей, хоча при цьому має мутації в генах, залучених у контроль клітинного циклу, мутації в генах сигнального шляху WNT і специфічні профілі експресії мікро-РНК, які можна спостерігати при АК або ПКК, що свідчить на користь їх ідентифікації як низькодиференційованих варіантів НДКРЛ, які демонструють лише ізольовані генетичні зміни [4, 33]. У разі виявлення у ВКК драйверних мутацій (наприклад, у гені *EGFR*) пухлина може відповідати на таргетну терапію [32].

Отже, враховуючи широкий спектр клінічно значущих порушень, пацієнтам з аденокарциномами легень рекомендовано проведення мультигенного молекулярного дослідження для вибору варіантів таргетного лікування. Беручи до уваги обмежену кількість генетичних порушень в онкогенах, що є мішенями для таргетного лікування при ПКК легень, при локальних формах перевага віддається тестуванню на PD-L1, що дозволяє оцінити доцільність проведення імунотерапії.

Важливо, що при поширеному й метастатичному НДКРЛ кількість генетичних альтерацій зростає [33–35]. Відповідно визначення стратегій лікування поширених форм НДКРЛ сьогодні ґрунтується на визначенні двох ключових категорій метастатичного НДКРЛ: онкоген-індукований та онкоген-незалежний варіант НДКРЛ [13, 14]. Відповідно до визначеної форми менеджмент пацієнтів передбачає вибір таргетної терапії відповідно до виявленої генетичної альтерації [36] або фокус на хіміо- та імунотерапії при онкоген-незалежному НДКРЛ [9, 14]. Попри відсутність генетичних альтерацій в онкогенах онкоген-незалежний НДКРЛ має значну кількість генетичних порушень і, як правило, є носієм мутацій в генах-онкосупресорах, включно з *NF1, RASA1* і *PTEN*, інактивація яких може сприяти прогресуванню карцерогенезу [28].

Клінічно значущі генетичні порушення і вибір таргетної терапії

Як було згадано вище, для НДКРЛ характерна висока частота і широкий спектр драйверних мутацій: інсерції/делеції (індели), однонуклеотидні варіанти, варіації числа копій, злиття генів, альтернативний сплайсинг або пропуск екзонів [7, 24, 34]. Проте перелік клінічно значущих генетичних альтерацій значно вужчий і включає *EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, ERBB2 HER2, KRAS, RET* [12, 37, 38].

Ген *EGFR* кодує білок рецептора епідермального фактора росту (EGFR), який є членом сімейства рецепторних тирозинкіназ і залучений у численні сигнальні каскади і *RAS-MEK-ERK* [38]. У європейській популяції частота *EGFR*-мутацій при НДКР становить від 11 до 27 % залежно від стадії, тоді як в азіатській популяції показник може сягати 62 % [34, 39]. Мутації *EGFR* більш притаманні АК у жінок і некурців [40]. Активуючі (або сенсибілізуючі) мутації *EGFR* викликають конститутивну активацію рецептора, що призводить до неконтрольованого поділу клітин, сприяючи розвитку пухлини [41, 42]. Двома найпоширенішими типами сенсибілізуючих мутацій *EGFR* є делеції в екзоні 19 (45–50 % усіх мутації *EGFR*) і заміни в екзоні 21 (серед них превалюючим варіантом є L858R) (35–45 % усіх мутацій *EGFR*) [37]. Хоча ці мутації частіше зустрічаються при АК, вони також виявляються при ПКК легень, але значно рідше (3,3 % у західних і 4,6 % в азіатських популяціях) [17]. Натомість заміни в екзоні 20 (наприклад, T790M) або інсерції в екзоні 20 визначають механізми резистентності до ТКІ [29, 43]. У значної частки пацієнтів з *EGFR*-мутованими АК спостерігаються комутації (до 55 %). При цьому найчастіше паралельні комутації визначаються в генах *TP53* (34 %), *CTNNB1* (7,5 %), *PIK3CA* (5,7 %), а також у генах *NRAS, MET, PTEN, AKT, SMAD4, RET, DDR2, FGFR3* [43]. Проте наявність комутацій з *TP53* не впливала на загальну виживаність пацієнтів і відповідь на таргетну терапію [44]. Цікаво, що комутації частіше виявлялися в пацієнтів з делеціями в екзоні 19 *EGFR,* ніж у хворих з мутацією L858R в екзоні 21, хоча це не впливало на експресію PD-L1 [42]. Важливо, що мутації *EGFR*, як правило, є взаємовиключними з мутаціями *KRAS* і деякими іншими драйверними змінами, хоча описані варіанти комутацій *EGFR* і *KRAS* в окремих клонах пухлинних клітин, що визначає резистентність до інгібіторів тирозинкіназ (ТКІ) [4, 44].

Мутації гена *KRAS* є достатньо поширеними різновидами генетичних альтерацій, що визначаються у 25–

35 % пацієнтів, особливо в курців [37]. У більшості випадків визначення мутацій у гені *KRAS* спрямоване на виключення механізмів резистентності до анти-EGFR-терапії, проте виявлення активуючої мутації G12C у гені *KRAS* визначає чутливість до нового класу селективних інгібіторів — соторазибу й адаразибу, затверджених для використання при локально поширеному й метастатичному *KRAS* G12C-мутованому НДКРЛ [4, 46]. Дослідження ролі комутацій визначило негативний ефект мутацій у генах *KEAP1* і *STK11* при *KRAS*-мутованому НДКРЛ на прогноз пацієнтів [47]. Вивчення *KRAS* G12C-інгібіторів як окремих діючих агентів або в комбінації з іншими препаратами продовжується в численних клінічних дослідженнях [25].

Ген *ALK* (кіназа анапластичної лімфоми) кодує фермент ALK-тирозинкіназний рецептор, або CD246 [41, 48]. Порушення в гені *ALK* визначаються у 2–7 % пацієнтів з NSCLC і включають реаранжування, ампліфікації та точкові мутації [7, 17]. Ці порушення викликають стійку активацію ALK зі стимуляцією сигнальних каскадів PI3K/AKT, RAS/MAPK і JAK/STAT, що визначає формування онкогенного фенотипу і стимуляцію канцерогенезу [48]. Найбільш типовим варіантом реаранжувань є злиття з геном *EML4*, що веде до формування химерного білка EML4-ALK [49]. Крім того, описані варіанти реаранжувань *ALK* з іншими генами-партнерами, включно з *KIF5B, KLC1, TFG, TPR, HIP1, STRN, DCTN1, SQSTM1, NPM1, BCL11A* і *BIRC6* [50]. Реаранжування *ALK* більш характерні для пацієнтів молодшого віку (медіана 55 років) і некурців [26]. У більшості випадків реаранжування *ALK* взаємовиключні з мутаціями *EGFR* і *KRAS* [52]. Одним з перших затверджених препаратів для реаранжувань *ALK* став кризотиніб, що є інгібітором ALK і ROS1 [52]. Проте на фоні лікування може розвиватися резистентність за рахунок точкових мутацій *ALK* (як, наприклад, L1196M) або активації сигнальних шляхів *EGFR* чи *KRAS* [53]. Це стимулювало до розробки нових препаратів, у тому числі церитинібу, алектинібу, бригатинібу і лорлатинібу [9, 50].

ROS1 — рецепторна тирозинкіназа, залучена в контроль клітинної проліферації та диференціювання [52]. Хоча експресія даного рецептора превалює в ембріональному періоді, у дорослих в деяких органах, включно з легенями, зберігається експресія *ROS1*. При АК легень реаранжування гена *ROS1* визначаються в 1–3 % пацієнтів [55]. Такі зміни асоційовані з конститутивною активацією гена *ROS1*, що посилює поділ, виживання та міграцію клітин [11]. Більшість партнерів при злитті з *ROS1* вже ідентифіковані. Найбільш частим є *CD74-ROS1* [4]. Як і *ALK*, реаранжування *ROS1* частіше виявляють у молодих пацієнтів з АК легень, які ніколи не палили й мають схожі механізми розвитку резистентності до лікування [7].

BRAF — ген, що кодує цитоплазматичний фермент — серин-треонінову протеїнкіназу B-Raf [55]. *BRAF*-мутації виявляються у 2–5 % пацієнтів з НДКРЛ [41] — значно рідше, ніж, наприклад, при папілярному раку щитоподібної залози (до 40–50 %) [56]. *BRAF* V600E мутація є превалюючим варіантом мутацій даного гену і частіше визначається у некурців, жінок і при агресивних гістологічних типах АК (мікропапілярний тип) [49, 56]. *BRAF*-мутації, як правило, є взаємовиключними з іншими генетичними альтераціями, хоча описані варіанти паралельної детекції мутацій у генах KRAS і *PIK3CA* [58, 59]. При НДКРЛ також може визначатися злиття гена *BRAF* з різними партнерами, серед яких превалює *AGK* [58]. Проте частота таких подій нижча за 1 % [58]. Усі НДКРЛ зі злиттям *BRAF* мають фенотип аденокарциноми [59].

Генетичні порушення в *MET* (рецепторна тирозинкіназа мезенхімо-епітеліального переходу) є відносно рідкісними при НДКРЛ, проте можуть бути причиною резистентності до різних варіантів таргетної терапії [8, 24]. Після зв'язування з лігандом *MET* опосередковує активацію кількох сигнальних шляхів, включно з PIK3CA-mTOR, STAT3, SRC/FAK і RAS-MEK-ERK [17, 61]. Серед відомих на сьогодні варіантів порушень *MET* при НДКРЛ описані ампліфікації, порушення сплайсингу, що спричиняють пропуск екзона 14 гена і мутації в кіназному домені [61]. Пацієнти з НДКРЛ, які мають генетичні порушення, що призводять до гіперекспресії *MET*, демонструють кращу відповідь на кризотиніб і тивантиніб, а також капматиніб і тепотиніб [9, 63].

Злиття *RET* виявляється в 1–2 % НДКРЛ, переважно при АК [19]. Найчастішим партнером *RET* при злитті генів є KIF5B, що спричиняє димеризацію RET, провокуючи конститутивну активацію RET кінази і активацію низхідних сигнальних каскадів [64], у тому числі RAS-MEK-ERK, PIK3CA-mTOR і JNK. За результатами клінічних досліджень доведена ефективність лікування RET-реаранжованого НДКРЛ кабозантинібом і вандетанібом, селперкатинібом і пралестинібом [14, 64].

Нейротрофічні рецепторні тирозинкінази (NTRK) залучені в регуляцію росту, диференціювання, апоптозу нейронів у центральній і периферичній нервовій системі [23]. При зв'язуванні з лігандами NTRK активують різні сигнальні шляхи, у тому числі RAS-MEK-ERK, PIK3CA-mTOR і PLCγ/PKC каскади [65]. В 1–3 % АК легень визначаються злиття генів за участі *NTRK1 (MPRIP-NTRK1* і *CD74-NTRK1*), а також *TRIM24-NTRK2* [24]. Для лікування солідних пухлин із злиттям генів *NTRK* FDA затверджено застосування ларотректинібу (пан-NTRK-інгібітору). Крім того, етректиніб затверджено для лікування *ROS1*-позитивних і *NTRK*-позитивних солідних пухлин [12].

Рецептор епідермального фактора росту людини 2 (HER2/ERBB2) є членом сімейства рецепторів епідермального фактора росту (ERBB), який залучений до активації PIK3CA-mTOR і RAS-MEK-ERK сигнальних шляхів, що стимулюють проліферацію клітин [66]. HER2 активується при димеризації з іншими членами сімейства ERBB, ліганд-активованим *EGFR* і *HER* [17, 66]. Це призводить до зростання проліферації та посилення клітинного циклу [27]. При НДКРЛ виявляються ампліфікації та мутації гена *HER2*, що призводять до гіперекспресії *HER2* у 2–38 % АК легень і 1–16 % ПКК [66]. Проте мутації в гені *HER2* виявляються значно рідше — приблизно в 2 % НДКРЛ, більшість з них —

інсерції в екзоні 20 *HER2* [23]. Ці мутації найчастіше виявляються в жінок, некурців, натомість частота ампліфікації *HER2* становить 10–20 % при АК легень [4].

Нейрегулін-1 (*NRG1*) є фактором росту і лігандом до білків ERBB2/3/4 з родини рецепторних тирозинкіназ [23]. Попри важливу фізіологічну роль цього білка при нейрогенезі під час розвитку периферичної нервової системи *NRG1* може також бути залучений до розвитку кількох типів раку, включно з НДКРЛ [67]. Злиття *NRG1* найчастіше відбувається з геном *CD74*, що веде до формування комплексу *CD74-NRG1*. За даними різних авторів, частота злиття *NRG1* дорівнює 0,3 % [68], хоча даний варіант генетичного порушення зустрічається відносно нечасто, афатиніб, інгібітор ERBB рецепторів, є опцією при виборі лікування НДКРЛ зі злиттям *NRG1* [7].

Рецептор фактора росту фібробластів 1 (*FGFR1*) — рецепторна тирозинкіназа, залучена в регуляцію проліферації, диференціювання, міграції та виживання клітин [18, 69]. Ампліфікації, мутації та реаранжування гена *FGFR1* можуть викликати конститутивну активацію цього рецептора та стимулювати ріст пухлини [69]. Ампліфікація *FGFR1*, визначена у 9–20 % ПКК і 15 % АК легень, виявляється частіше в пацієнтів чоловічої статі з історією паління [7]. Аберантна експресія *FGF* або *FGFR* знижує чутливість мезенхімоподібних клітин у НДКРЛ до інгібіторів *EGFR* [45]. Поки що спроби пригнічення експресії *FGFR* за допомогою селективних інгібіторів не дали результату, більшість з них мають обмежену протипухлинну активність, проте генетичні зміни в *FGFR* можуть мати предиктивне значення [25].

Рецептор домену дискоїдину 2 (*DDR2*) є тирозинкіназою, залученою до розвитку молочних залоз, кісток, а також до патогенезу численних захворювань, у тому числі артриту, атеросклерозу і раку [71]. Мутації або зміна експресії *DDR*2 можуть спричинити ріст пухлини і сприяти міграції та інвазії клітин [17]. Мутації в гені *DDR2* спостерігаються в 2–4 % ПКК легень [19]. Крім того, у 30 % випадків ПКК має місце підвищення експресії білка DDR2 [37]. На сьогодні проводиться клінічна оцінка ефективності мультикіназного інгібітору MGCD516 при різних раках, у тому числі при НДКРЛ і раку голови та шиї з мутаціями *DDR2* і/або іншими активуючими мутаціями в генах *MET, NTRK2, NTRK3* або перебудовами в генах *MET, RET, AXL, NTRK1* або *NTRK3* [72].

Окрім оцінки чутливості до таргетної терапії, генетичні порушення можуть впливати на чутливість до імунотерапії [32]. Наприклад, мутації та комутації в генах *KRAS, KRAS+TP53, EPHA* (особливо *EPHA5*), *ZFHX3, ZFHX3+TP53, NOTCH, BRAF* і *LRP1B+FAT3* мають потенціал щодо предикції чутливості до імунотерапії [73]. Мутації та комутації в генах *ZFHX3, ZFHX3+TP53, STKII/LKB1+KEAP1+SMARCA4+PBRM1* при АК легень є позитивними предикторами відповіді на імунотерапію [73]. Натомість мутації та комутації в генах *EGFR, KEAP1, STKII/LKB1+KRAS, EML4-ALK*, *MET* (пропуск екзона 14), *PBRM1*, *STKII/LKB1+KEAP1+SMARCA4+PBRM1*, *ERBB2, PIK3CA* і *RET* часто асоційовані з відсутністю користі від імунотерапії [16].

Вибір оптимальних зразків і методів визначення генетичних порушень

Молекулярна діагностика стала невід'ємним інструментом у прийнятті рішень при лікуванні НДКРЛ. Ключове питання, яке постає при цьому, — які зразки можуть бути використані для проведення молекулярної діагностики. На даний момент гістологічний матеріал пухлинної тканини вважається оптимальним типом біологічного зразка для проведення молекулярних досліджень. Проте даний підхід має певні обмеження з огляду на технічні складності отримання зразка при певних локалізаціях пухлинного процесу або неадекватності гістологічного зразка для молекулярного тестування, що потребує проведення нової біопсії. Для подолання цих перешкод на сьогодні прийнятною вважається практика застосування альтернативних варіантів біологічних зразків для виявлення генетичних альтерацій у пухлині.

Відповідно до настанов CAP/IASLC/AMP і NCCN [11, 12] на сьогодні рекомендовано розглядати такі альтернативні типи зразків:

1. Будь-який цитологічний зразок з належним вмістом клітин. Спочатку для молекулярної діагностики було рекомендовано використовувати виключно цитоблоки. Проте, за даними систематичного огляду, численні дослідження демонструють високу ефективність використання цитологічних препаратів для молекулярних досліджень.

2. Рідка біопсія, що передбачає забір та аналіз біологічних рідин, насамперед крові. Попередньо використання цієї методики для первинного визначення предиктивних молекулярних змін в пухлині не було рекомендованим і застосовувалось у виняткових випадках. Проте згідно із сучасними міжнародними рекомендаціями допускається використання рідкої біопсії для первинної молекулярної діагностики за таких умов [75]:

а) за умови неможливості проведення молекулярного дослідження безпосередньо на матеріалі пухлини через недостатню якість/кількість генетичного матеріалу або неможливість проведення операції;

б) за умови забору матеріалу під час активної фази захворювання при прогресуванні на попередньому режимі терапії або при первинному виявленні метастатичної хвороби.

Не менш важливим є питання, який метод є оптимальним для оцінки молекулярних порушень і визначення оптимального варіанта лікування. З огляду на широкий спектр генетичних порушень при НДКРЛ пріоритет при виборі методу молекулярного тестування віддають NGS (Next Generation Sequencing — секвенування наступного покоління) [7, 11–15, 19]. Цей метод дозволяє провести паралельну оцінку багатьох генів на мінімальному об'ємі матеріалу. З 2018 IASLC, NCCN та ESMO рекомендують застосовувати NGS для молекулярної діагностики при аденокарциномах легень [11–14, 74]. Хоча при цьому обговорюються також варіанти застосування інших методів, варто зауважити, що кожен з них має свої обмеження.

Відповідно до рекомендацій NCCN можуть бути використані кілька стратегій молекулярного тесту-

вання [12]. Пріоритетним варіантом є використання мультигенного тестування методом NGS. При цьому важливо знати, які гени і які види генетичних змін передбачені використовуваною тест-системою. На сьогодні рекомендується по змозі застосовувати широкі панелі для NGS-тестування. Це дозволяє оптимально використовувати невеликі зразки біопсійного матеріалу. Для максимізації виявлення всіх видів генетичних альтерацій NCCN рекомендує орієнтуватися на використання NGS на основі секвенування РНК, особливо в некурців [12]. В інтересах зменшення проміжку часу між первинним виявленням пухлини й початком лікування рекомендується тестувати всі поширені варіанти генетичних змін в НДКРЛ, насамперед мутацій в гені *EGFR* і реаранжувань генів *ALK* і *ROS1* разом з додатковими генами (*RET, MET, ERBB2, KRAS* і *BRAF*). Також, незважаючи на відносно низьку частку клінічно значущих генетичних змін серед драйверних мутацій у ПКК, рекомендується тестувати молодих пацієнтів (< 50 років) із цим діагнозом, а також пацієнтів-некурців щодо всіх предиктивних молекулярних маркерів, які відповідають за чутливість/нечутливість пухлини до таргетної терапії. Окрім NGS, у багатьох діагностичних алгоритмах також зустрічається інший метод секвенування ДНК за Сенгером, проте він є менш ефективним для одночасного аналізу багатьох генів, тому майже не застосовується в клінічній практиці. За неможливості проведення NGS досліджень алгоритм тестування пацієнтів передбачає застосування інших методів, включно з ПЛР, імуногістохімією і FISH.

Окрім рекомендацій щодо можливостей використання альтернатив гістологічному матеріалу пухлини, надважливими критеріями в застосуванні різних підходів до визначення молекулярних порушень є здатність методу виявляти мутації попри ризики високого рівня гетерогенності пухлини. Аналітичні методи повинні бути здатними виявляти мутацію в зразку з вмістом злоякісних клітин 20 % або більше. Причому для методів рідкої біопсії ліміт детекції пухлинної позаклітинної ДНК має бути валідованим щодо здатності детектувати генетичні зміни в суміші пухлинної та непухлинної позаклітинної ДНК у плазмі крові в діапазоні від 0,1 до 5 %.

Отже, з огляду на широкий спектр генетичних порушень у пацієнтів з НДКРЛ оптимальним методом визначення мішеней для таргетної терапії є NGS, що забезпечує можливість одночасної оцінки мутацій, змін кількості копій і реаранжування генів. Проведення мультигенного тестування методом NGS дає можливість визначити чутливість до широкого спектра таргетних препаратів. За умов відсутності/недоступності/неможливості отримання зразка пухлинної тканини при III–IV стадії НДКРЛ альтернативним варіантом біологічного матеріалу є периферична кров, що використовується для визначення мутаційного профілю пухлини на основі аналізу циркулюючої пухлинної ДНК (рідка біопсія). Мультигенне тестування пухлини до початку лікування і подальша кількісна оцінка циркулюючої пухлинної ДНК у динаміці дають змогу точно відстежити наявність мінімального залишкового захворювання, визначити ефективність проведеної терапії, оцінити загрозу рецидиву і прогноз захворювання.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Дослідження виконано за фінансової підтримки грантів інструменту зовнішньої допомоги Європейського Союзу на виконання зобов'язань України в межах Рамкової програми Європейського Союзу з наукових досліджень та інновацій «Горизонт 2020» № РН/11 — 2023. «Роль системи репарації ДНК у патогенезі та імуногенності раку легень».

Список літератури

1. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2020;71(3):209-249.

2. Cancer statistics. Cancer statistics. May 23; 2023. https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics.

3. Fedorenko Z, Michailovich Yu, Goulak L. Cancer in Ukraine, 2021–2022. Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine. 2023;24. http://www.ncru.inf.ua/publications/B.

4. Suster DI, Mino-Kenudson M. Molecular Pathology of Primary Non-small Cell Lung Cancer. Arch Med Res. 2020;51(8): 784-798.

5. Rodak O, Peris-Díaz MD, Olbromski M, Podhorska-Okołów M, Dzięgiel P. Current Landscape of Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Histological Classification, Targeted Therapies, and Immunotherapy. Cancers (Basel). 2021;13(18):4705.

6. National Cancer Institute (NIH), Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) Cancer stat facts: lung and bronchus cancer, statistics at a glance. NIH SEER Web site. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html.

7. Genova C. The Long Run towards Personalized Therapy in Non-Small-Cell Lung Cancer: Current State and Future Directions. Int J Mol Sci. 2023;24(9):8212.

8. Restrepo JC, Dueñas D, Corredor Z, Liscano Y. Advances in Genomic Data and Biomarkers: Revolutionizing NSCLC Diagnosis and Treatment. Cancers (Basel). 2023;15(13):3474.

9. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the CAP, IACLC and AMP. J Mol Diagn. 2018;20(2):129-159.

10. The World Health Organisation Classification of Thoracic Tumours 5th ed. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Vol. 5. Lyon: IARC Press, 2021.

11. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-small cell lung cancer, version 4.2023. https://www.nccn.org/.

12. Remon J, Soria J-C and Peters S, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small cell lung cancer: An update of the ESMO Clinical Practice Guideline focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. Ann Oncol. 2021;32(12):1637-1642.

13. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Prac-

tice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34(4):339-357.

14. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34(4):358-376.

15. Šutić M, Vukić A, Baranašić J, Försti A, Džubur F, Samaržija M et al. Diagnostic, Predictive, and Prognostic Biomarkers in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Management. J Pers Med. 2021;11(11):1102.

16. Sulaieva O, Falalyeyeva T, Kobyliak N, Pellicano R, Dudin O. Precision oncology: ethical challenges and justification. Minerva Med. 2022 Aug;113(4):603-605. doi: 10.23736/S0026-4806.22.08063-6.

17. Chalela R, Curull V, Enríquez C, Pijuan L, Bellosillo B, Gea J. Lung adenocarcinoma: from molecular basis to genome-guided therapy and immunotherapy. J Thorac Dis. 2017;9(7):2142-2158.

18. Xu JY, Zhang C, Wang X. Integrative Proteomic Characterization of Human Lung Adenocarcinoma. Cell. 2020;182(1):245-261.e17.

19. Kerr KM, Bibeau F, Thunnissen E, Botling J, Ryška A, Wolf J, et al. The evolving landscape of biomarker testing for non-small cell lung cancer in Europe. Lung Cancer. 2021;154:161-175.

20. Campbell JD, Alexandrov A, Kim J, Wala J, Berger AH, Pedamallu CS, et al. Distinct patterns of somatic genome alterations in lung adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. Nat Genet. 2018;48(6):607-16.

21. Ortega MA, Pekarek L, Navarro F, Fraile-Martínez O, García-Montero C, Álvarez-Mon MÁ, et al. Updated Views in Targeted Therapy in the Patient with Non-Small Cell Lung Cancer. J Pers Med. 2023;13(2):167.

22. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. Nature. 2014;511(7511):543-50.

23. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. Nature. 2012;489(7417):519-25.

24. Morgensztern D, Devarakonda S, Govindan R. Genomic landscape of squamous cell carcinoma of the lung. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2013;33(1):348-353.

25. Hamouz M, Hammouz RY, Bajwa MA, Alsayed AW, Orzechowska M, Bednarek AK. Functional Genomics Review of Non-Small-Cell Lung Cancer in Never Smokers. Int J Mol Sci. 2023;24(17):13314.

26. Testa U, Castelli G, Pelosi E. Lung Cancers: Molecular Characterization, Clonal Heterogeneity and Evolution, and Cancer Stem Cells. Cancers (Basel). 2018;10(8):248.

27. Padda SK, Harvey RD. Navigating the Landscape of Molecular Testing and Targeted Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. J Adv Pract Oncol. 2016;7(3):299-301.

28. Arbour KC, Riely GJ. Systemic Therapy for Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Review. JAMA. 2019;322(8):764-774.

29. Jeong Y, Hoang NT, Lovejoy A, Stehr H, Newman AM, Gentles AJ, et al. Role of KEAP1/NRF2 and TP53 Mutations in Lung Squamous Cell Carcinoma Development and Radiation Resistance. Cancer Discov. 2017;7(1):86-101.

30. Niu Z, Jin R, Zhang Y, Li H. Signaling pathways and targeted therapies in lung squamous cell carcinoma: mechanisms and clinical trials. Signal Transduct Target Ther. 2022;7(1):353.

31. Vassella E, Langsch S, Dettmer MS, Schlup C, Neuenschwander M, Frattini M, Gugger M, Schäfer SC. Molecular profiling of lung adenosquamous carcinoma: hybrid or genuine type? Oncotarget. 2015;6(27):23905-16.

32. Rekhtman N, Tafe LJ, Chaft JE, Wang L, Arcila ME, Colanta A, et al. Distinct profile of driver mutations and clinical features in immunomarker-defined subsets of pulmonary large-cell carcinoma. Mod Pathol. 2013;26(4):511-22.

33. Harms A, Endris V, Winter H, Kriegsmann M, Stenzinger A, Schirmacher P, et al. Molecular dissection of large cell carcinomas of the lung with null immunophenotype. Pathology. 2018;50(5):530-535.

34. Pelosi G, Fabbri A, Papotti M, Rossi G, Cavazza A, Righi L, et al. Dissecting Pulmonary Large-Cell Carcinoma by Targeted Next Generation Sequencing of Several Cancer Genes Pushes Genotypic-Phenotypic Correlations to Emerge. J Thorac Oncol. 2015;10(11):1560-1569.

35. Li D, Huang Y, Cai L, Wu M, Bao H, Xu Y, et al. Genomic landscape of metastatic lung adenocarcinomas from large-scale clinical sequencing. Neoplasia. 2021;23(12):1204-1212.

36. Yousefi M, Andrejka L, Szamecz M, Winslow MM, Petrov DA, Boross G. Fully accessible fitness landscape of oncogene-negative lung adenocarcinoma. Proc Natl Acad Sci U S A. 2023;120(38):e2303224120.

37. Tan AC, Tan DSW. Targeted Therapies for Lung Cancer Patients With Oncogenic Driver Molecular Alterations. J Clin Oncol.2022;40(6):611-625.

38. Dolly SO, Collins DC, Sundar R, Popat S, Yap TA. Advances in the Development of Molecularly Targeted Agents in Non-Small-Cell Lung Cancer. Drugs. 2017;77(8):813-827.

39. Scaltriti M, Baselga J. The epidermal growth factor receptor pathway: a model for targeted therapy. Clin Cancer Res. 2006;12(18):5268-5272.

40. Offin M, Rizvi H, Tenet M, Ni A, Sanchez-Vega F, et al. Tumor Mutation Burden and Efficacy of EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with EGFR-Mutant Lung Cancers. Clin Cancer Res. 2019;25(3):1063-1069.

41. Govindan R, Ding L, Griffith M, Subramanian J, Dees ND, Kanchi KL, et al. Genomic landscape of non-small cell lung cancer in smokers and never-smokers. Cell. 2012;150(6):1121-34.

42. Bironzo P, Di Maio M. A review of guidelines for lung cancer. J Thorac Dis. 2018;10:S1556-S1563.

43. Yang X, Zhong J, Yu Z. Genetic and treatment profiles of patients with concurrent Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) mutations. BMC Cancer. 2021;21:1107.

44. Skoulidis F, Heymach JV. Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy. Nature Reviews Cancer. 2019;19:495-509.

45. Gini B, Thomas N, Blakely CM. Impact of concurrent genomic alterations in epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutated lung cancer. J Thorac Dis. 2020;12:2883e2895.

46. Lu RL, Hu CP, Yang HP, et al. Biological characteristics and epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors efficacy of EGFR mutation and its subtypes in lung adenocarcinoma. Pathol Oncol Res. 2014;20:445e451.

47. Yang H, Liang SQ, Schmid RA, Peng RW. New Horizons in KRAS-Mutant Lung Cancer: Dawn After Darkness. Front Oncol. 2019;9:953.

48. West HJ, McCleland M, Cappuzzo F, Reck M, Mok TS, Jotte RM, et al. Clinical efficacy of atezolizumab plus bevacizumab

and chemotherapy in KRAS-mutated non-small cell lung cancer with STK11, KEAP1, or TP53 comutations: subgroup results from the phase III IMpower150 trial. J Immunother Cancer. 2022;10(2):e003027.

49. Laffert M, Warth A, Penzel R, Schirmacher P, Jonigk D, Kreipe H, et al. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangement in non-small cell lung cancer (NSCLC): results of a multi-centre ALK-testing. Lung Cancer. 2013;81(2):200-206.

50. Gridelli C, Rossi A, Carbone DP, Guarize J, Karachaliou N, Mok T, et al. Non-small-cell lung cancer. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15009.

51. Du X, Shao Y, Qin HF, Tai YH, Gao HJ. ALK-rearrangement in non-small-cell lung cancer (NSCLC). Thorac Cancer. 2018;9(4):423-430.

52. Rothschild SI, Gautschi O. Crizotinib in the treatment of non-small-cell lung cancer. Clin. Lung Cancer. 2013;14:473-480.

53. Cooper AJ, Sequist LV, Lin JJ. Third-generation EGFR and ALK inhibitors: mechanisms of resistance and management. Nat Rev Clin Oncol. 2022;19(8):499-514.

54. Morris TA, Khoo C, Solomon BJ. Targeting ROS1 Rearrangements in Non-small Cell Lung Cancer: Crizotinib and Newer Generation Tyrosine Kinase Inhibitors. Drugs. 2019;79(12):1277-1286.

55. Rotow J, Bivona TG. Understanding and targeting resistance mechanisms in NSCLC. Nat. Rev. Cancer. 2017;17:637-658.

56. Nguyen-Ngoc T, Bouchaab H, Adjei AA, Peters S. BRAF Alterations as Therapeutic Targets in Non-Small-Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2015;10:1396-403.

57. Sulaieva O, Chernenko O, Chereshneva Y, Tsomartova D, Larin O. Thyroid stimulating hormone levels and BRAFV600E mutation contribute to pathophysiology of papillary thyroid carcinoma: Relation to outcomes? Pathophysiology. 2019;26(2):129-135.

58. Yan N, Guo S, Zhang H, Zhang Z, Shen S, Li X. BRAF-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: Current Treatment Status and Future Perspective. Front Oncol. 2022;12:863043.

59. Ross JS, Wang K, Chmielecki J, Gay L, Johnson A, Chudnovsky J, et al. The Distribution of BRAF Gene Fusions in Solid Tumors and Response to Targeted Therapy. Int J Cancer. 2016;138:881-890.

60. Li S, Li L, Zhu Y, Huang C, Qin Y, Liu H, et al. Coexistence of EGFR with KRAS, or BRAF, or PIK3CA somatic mutations in lung cancer: a comprehensive mutation profiling from 5125 Chinese cohorts. Br J Cancer. 2014.110(11):2812-2820.

61. Moosavi F, Giovannetti E, Saso L, Firuzi O. HGF/MET pathway aberrations as diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers in human cancers. Crit Rev Clin Lab Sci. 2019;56:533-566.

62. Bittoni M, Yang JC, Shih JY, Peled N, Smit EF, Camidge DR, et al. Real-world insights into patients with advanced NSCLC and MET alterations. Lung Cancer. 2021;159:96-106.

63. Giménez-Capitán A, Sánchez-Herrero E, Robado de Lope L, Aguilar-Hernández A, Sullivan I, Calvo V, et al. Detecting ALK, ROS1, and RET fusions and the METΔex14 splicing variant in liquid biopsies of non-small-cell lung cancer patients using RNA-based techniques. Mol Oncol. 2023;17(9):1884-1897.

64. Wang Y, Xu Y, Wang X, Sun C, Guo Y, Shao G, et al. RET fusion in advanced non-small-cell lung cancer and response to cabozantinib: A case report. Medicine (Baltimore). 2019;98(3):e14120.

65. Stransky N, Cerami E, Schalm S, Kim JL, Lengauer C. The landscape of kinase fusions in cancer. Nat Commun. 2014;5:4846.

66. Kim EK, Kim KA, Lee CY, Shim HS. The frequency and clinical impact of HER2 alterations in lung adenocarcinoma. PLoS One. 2017;12(2):e0171280.

67. Gambarotta G, Fregnan F, Gnavi S, Perroteau I. Neuregulin 1 Role in Schwann Cell Regulation and Potential Applications to Promote Peripheral Nerve Regeneration. In: International Review of Neurobiology. Academic Press. 2013;108:223-256.

68. Laskin J, Liu SV, Tolba K, Heining C, Schlenk RF, Cheema P, et al. NRG1 fusion-driven tumors: biology, detection, and the therapeutic role of afatinib and other ErbB-targeting agents. Ann Oncol. 2020;31(12):1693-1703.

69. Helsten T, Elkin S, Arthur E, Tomson BN, Carter J, Kurzrock R. The FGFR Landscape in Cancer: Analysis of 4,853 Tumors by Next-Generation Sequencing. Clin Cancer Res. 2016;22(1):259-267.

70. Zhou Z, Liu Z, Ou Q, Wu X, Wang X, Shao Y, Liu H, Yang Y. Targeting FGFR in non-small cell lung cancer: implications from the landscape of clinically actionable aberrations of FGFR kinases. Cancer Biol Med. 2021;18(2):490-501.

71. Rammal H, Saby C, Magnien K, Van-Gulick L, Garnotel R, Buache E, et al. Discoidin Domain Receptors: Potential Actors and Targets in Cancer. Front Pharmacol. 2016;7:55.

72. Fathi Z, Mousavi SAJ, Roudi R, Ghazi F. Distribution of KRAS, DDR2, and TP53 gene mutations in lung cancer: An analysis of Iranian patients. PLoS One. 2018;13(7):e0200633.

73. Cai R, Zhu H, Liu Y, Sha H, Peng W, Yin R, et al. To be, or not to be: the dilemma of immunotherapy for non-small cell lung cancer harboring various driver mutations. J Cancer Res Clin Oncol. 2023;149(12):10027-10040.

74. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Annals of Oncology. 2020;11:1491-1505.

75. Pascual J, Attard G, Bidard FC, Curigliano G, De Mattos-Arruda L, Diehn M, et al. ESMO recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Ann Oncol. 2022;33(8):750-768.

Отримано/Received 08.03.2024
Рецензовано/Revised 19.03.2024
Прийнято до друку/Accepted 28.03.2024

Information about authors

Oksana Sulaieva, MD, DSc, PhD, Professor, Medical Director, Medical Laboratory "CSD LAB", Kyiv, Ukraine; e-mail: o.sulaieva@csd.com.ua; Professor at the Department of Modern Technologies of Medical Diagnostics and Treatment, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0002-9614-4652

Olha Pototska, Department of Clinical Neurosciences, Cumming School of Medicine, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada; e-mail: medevent@ucalgary.ca; https://orcid.org/0000-0002-6799-7621

Denys Kozakov, Molecular Geneticist, Department of Molecular Pathology and Genetics, Medical Laboratory "CSD LAB", Kyiv, Ukraine; e-mail: csd@csd.com.ua; https://orcid.org/0000-0001-9308-7253

Sofiia Livshun, Molecular Geneticist, Department of Molecular Pathology and Genetics, Medical Laboratory "CSD LAB", Kyiv, Ukraine; e-mail: csd@csd.com.ua; https://orcid.org/0009-0006-7739-5575

Mariia Panko, Cytopathologist, Cytological Department, Medical Laboratory "CSD LAB", Kyiv, Ukraine; e-mail: csd@csd.com.ua; https://orcid.org/0009-0003-6374-3960

Oleksandr Vynnychenko, PhD in Medicine, Oncologist Surgeon, Oncothoracic Department, Sumy Regional Clinical Oncology Center, Sumy, Ukraine; e-mail: sumyonko@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-5651-0323

Yuliia Moskalenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Oncology and Radiology, Medical Institute of Sumy State University, Sumy, Ukraine; e-mail: yl.moskalenko@med.sumdu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0002-5398-0298

Roman Moskalenko, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Pathological Anatomy, Medical Institute of Sumy State University, Sumy, Ukraine; e-mail: r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0002-2342-0337

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The study was carried out with the financial support of grants from the European Union's external aid instrument for the fulfillment of Ukraine's obligations within the framework of the European Union's Framework Program for Scientific Research and Innovation "Horizon 2020" No. RN/11 — 2023. "The role of the DNA repair system in the pathogenesis and immunogenicity of lung cancer".

O. Sulaieva[1, 2], O. Pototska[3], D. Kozakov[1], S. Livshun[1], M. Panko[1], O. Vynnychenko[4], Yu. Moskalenko[5], R. Moskalenko[5]

[1]Medical Laboratory "CSD LAB", Kyiv, Ukraine

[2]Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

[3]University of Calgary, Cumming School of Medicine, Calgary, Alberta, Canada

[4]Sumy Regional Clinical Oncology Center, Sumy, Ukraine

[5]Medical Institute of Sumy State University, Sumy, Ukraine

Molecular biomarkers in the management of patients with non-small cell lung cancer

Abstract. Due to a high mortality rate, non-small cell lung cancer (NSCLC) has been in focus of continuous research worldwide. Implementing targeted therapy and immunotherapy into clinical practice become a breakthrough in fighting this malignancy, and the list of anti-cancer agents is growing. The development of therapeutic strategies requires the corresponding multigene molecular testing for defining actionable genetic alterations. In this review, the authors summarize the latest data on NSCLC molecular profiling with respect to a histological type of NSCLC, key genetic alterations and their impact on patients' management, requirements to biological material and methods applied for genetic testing. Considering the wide range of clinically relevant genetic alterations in NSCLC, the best method of molecular diagnosis is next-generation sequencing, based both on DNA and RNA sequencing. When next-generation sequencing is not available, some driver mutations can be detected by polymerase chain reaction, fluorescence *in situ* hybridization, or immunohistochemistry. If a tumor tissue sample can't be obtained, multigene testing for NSCLC stage III–IV can be performed using liquid biopsy tools, which uses blood plasma containing circulating tumor DNA. Discovering molecular profile before treatment is essential for predicting tumor sensitivity or resistance to targeted therapy and monitoring the disease course. Assessing circulating tumor DNA in blood enables detecting minimal residual disease before clinical symptoms, evaluating the efficiency of the therapy, assessing the risk of relapse and patient's prognosis.

Keywords: non-small cell lung cancer; driver mutations; targeted therapy; immunotherapy; next-generation sequencing; polymerase chain reaction; fluorescence *in situ* hybridization