

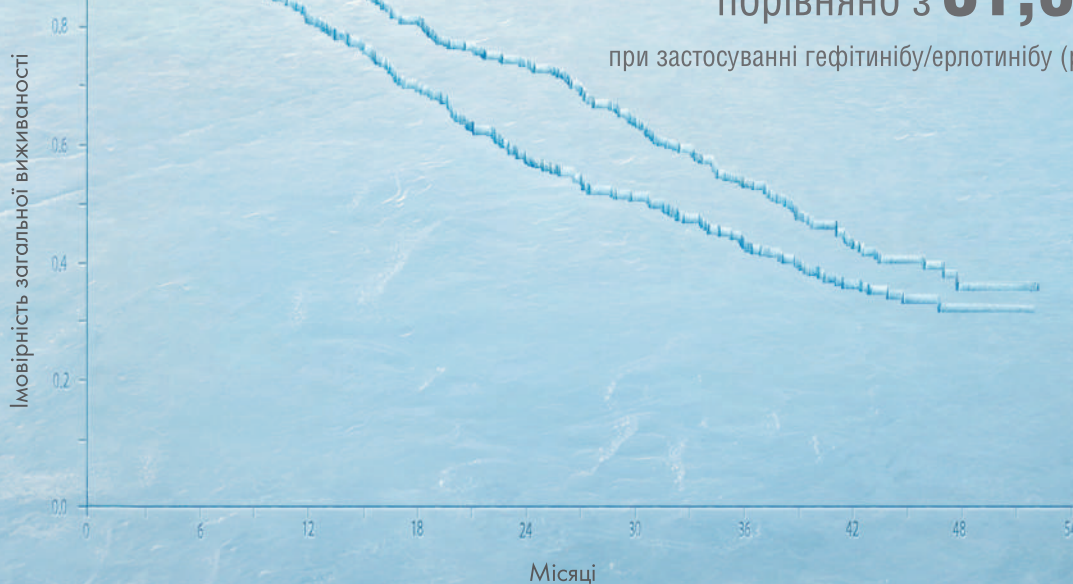
ТАГРІССО У ПЕРШІЙ ЛІНІЇ ТЕРАПІЇ¹ ПРИ ПОШИРЕНОМУ НДРЛ З МУТАЦІЄЮ В ГЕНІ EGFR



БЕЗПРЕЦЕДЕНТНІ РЕЗУЛЬТАТИ ПО ВБП І ЗАГАЛЬНІЙ ВИЖИВАНOSTІ

медіана ЗВ **38,6** місяців

порівняно з **31,8** місяців
при застосуванні гефітінібу/ерлотинібу ($p=0,04621$)^{1,2,3}



НДРЛ – недрібноклітинний рак легень. EGFRm – позитивний статус мутації гена рецептора епідермального фактора росту. TKI – tyrosine kinase inhibitors (інгібітори тирозинкінази). EGFR – рецептор епідермального фактора росту.
¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Tagrisso (осимертиніб). Реєстраційне свідоцтво № UA/16232/01/01, № UA/16232/01/02, наказ МОЗ України № 921 від 09.08.2017 р. із змінами згідно з Наказом МОЗ України № 1809 від 04.10.2018. ² Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al; FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018;378(2):113–125. ³ Suresh S, Ramalingam, et al, Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med 2020; 382:41–50

Коротка інформація щодо медичного застосування препарату ТАГРІССО (осимертиніб)

Склад: діюча речовина: осимертиніб; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 40 мг або 80 мг осимертинібу. **Фармакокатегорія:** Антипроліферативні засоби. **Фармакологічні властивості.** Осимертиніб належить до інгібіторів тирозинкінази (ТКІ). Препарат є необоротним інгібітором рецепторів епідермального фактора росту (EGFR), що містять сенсibiliзуючі мутації (EGFRm) та мутацію ТКІ-резистентності T790M. **Показання.** Тагриссо як монотерапію застосовують дорослим пацієнтам: як терапію першої лінії місцево-поширеного або метастатичного недрібноклітинного раку легень (НДКРЛ) з активуючими мутаціями рецептора епідермального фактора росту (EGFR); для лікування місцево-поширеного або метастатичного НДКРЛ з позитивним статусом мутації T790M EGFR. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Не слід застосовувати разом з препаратом Тагриссо зейбірові. Тагриссо не слід застосовувати під час вагітності. Годування груддю слід припинити під час лікування Тагриссо. Дивись повну інструкцію для медичного застосування. **Побічні реакції.** Більшість побічних реакцій відповідала критеріям 1 або 2 ступеня тяжкості. Найбільш частими побічними реакціями (ПР) були діарея (49%) та висип (47%). Побічні реакції 3 та 4 ступеня тяжкості в обох дослідженнях становили 9,7% та 0,9% відповідно. У пацієнтів, які приймали препарат Тагриссо у дозі 80 мг на добу, зменшення дози внаслідок ПР мало місце у 2,1% пацієнтів. Випадки відміни препарату внаслідок побічної реакції становили 4,3%. Скремнини ПР, які вимагають уваги, в дослідженнях були інтерстиціальна хвороба легень (частота виникнення 1,8% серед пацієнтів азійського раси (але не японців), та 2,9% серед пацієнтів неазійського походження); подовження інтервалу Q-T (в 0,9% пацієнтів було виявлено інтервал Q-Tc, довший 500 мс, а в 3,6% пацієнтів відзначалося збільшення порівняно з вихідним значенням інтервалу Q-Tc більше як на 60 мс). Детальний опис побічних реакцій наведено у повній інструкції для медичного застосування препарату. **Спосіб застосування та дози.** Дивись повну інструкцію для медичного застосування. Рекомендована доза препарату Тагриссо становить 80 мг (1 таблетка) один раз на добу (в один і той самий час доби, незалежно від ажирання їжі) до настання прогресування захворювання або до розвитку непереносимості токсичності. В залежності від індивідуальної переносимості може виникнути потреба у зменшенні дози препарату Тагриссо або у перериванні його прийому. Детальні настанови з корекції дози препарату наведено у повній інструкції для медичного застосування. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Потужні індуктори системи цитохрому CYP 3A4 можуть спричинити зменшення дії осимертинібу. Для отримання більш детальної інформації перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Умови відпуску.** За рецептом. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері; по 3 блистери у картонній коробці. **Реєстраційні посвідчення** № UA/16232/01/01, UA/16232/01/02 від 09.08.2017 р. до 09.08.2022. Дана інформація призначена виключно для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родина був випадок виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» за телефоном: +38 (044) 391-52-82 (запросити відповідального за фармаконадгляд) або ел. поштою: PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. А також Ви можете повідомити нам дану інформацію, пройшовши за посиланням: <https://aereporting.astrazeneca.com/>; для цього натисніть на зображення прапора України та дотримуйтесь інструкцій. Текст складено згідно з Інструкцією для медичного застосування, затвердженою Наказом МОЗ України № 921 від 09.08.2017 р. із змінами згідно з Наказом МОЗ України № 1809 від 04.10.2018. Дата останнього перегляду 04.10.2018. Тагриссо – торгова марка, власність компанії АстраЗенека.

© AstraZeneca 2017–2020

За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенека Україна»

01033, м. Київ, вул. Сим'ї Прохорових, 54, тел.: 391-52-82, факс: 391-52-81

AstraZeneca

Я.В. Шпарик¹, О.В. Пономарьова², В.В. Соколов³, О.І. Кобзев⁴, О.А. Суховерша⁵, Б.О. Борисюк⁶,
В.О. Войтко⁷, В.Є. Сєвергін⁸, Т.В. Рослякова⁹, О.В. Кузнецова¹⁰, С.І. Крулько¹¹, С.В. Заплатіна¹²,
В.В. Зовтун¹³, Д.О. Шапочка¹⁴

Поширеність мутацій гена *EGFR* в українських пацієнтів з місцево-поширеним або метастатичним недрібноклітинним раком легені

¹Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр, Львів

²Київський міський клінічний онкологічний центр, Київ

³Київська міська клінічна лікарня № 17, Київ

⁴Харківський обласний клінічний онкологічний центр, Харків

⁵Дніпропетровська багатопрофільна клінічна лікарня № 4, онкоторакальний центр, Дніпро

⁶Національний інститут раку МОЗ України, Київ

⁷Клінічна лікарня «Феофанія», Київ

⁸Медичний дім «Одрекс», Одеса

⁹Клініка «Образцова», Київ

¹⁰Одеський національний медичний університет, Одеса

¹¹Онкологічний центр «Томоклінік», Кропивницький

¹²Херсонський обласний клінічний диспансер, Херсон

¹³Миколаївський обласний клінічний диспансер, Миколаїв

¹⁴Медична лабораторія CSD, Київ

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.37-1.27247

Резюме. *Актуальність.* Мутація рецептора епідермального фактора росту (epidermal growth factor receptor — EGFR) відіграє важливу роль у процесах онкогенезу, зокрема при недрібноклітинному раку легені (НДРЛ). Поширеність мутацій EGFR у загальній популяції пацієнтів з НДРЛ становить 15–35% і залежить від гістологічного підтипу пухлини, етнічного походження, статі та статусу щодо куріння. Пацієнтам із НДРЛ та мутаціями EGFR показано застосування таргетних препаратів — інгібіторів тирозинкінази (TKI) EGFR, які впливають на дану мутацію та значно покращують безрецидивну виживаність хворих. Тому всі провідні міжнародні рекомендації в галузі онкології (ESMO, NCCN, IASLC) пропонують проводити діагностику даної мутації у пацієнтів з поширеним НДРЛ. *Мета.* Метою цього ретроспективного дослідження було виявлення частоти поширеності мутацій гена *EGFR* серед українських пацієнтів з місцево-поширеним або метастатичним НДРЛ (гістологічний підтип — аденокарцинома), а також оцінити частоту виявлення мутацій гена *EGFR* залежно від віку та статі. *Матеріали і методи.* У дослідження включали пацієнтів із місцево-поширеним або метастатичним НДРЛ (гістологічний тип — аденокарцинома), у яких за направленням лікаря були відібрані зразки пухлини (гістологічний або цитологічний матеріал) для проведення дослідження щодо виявлення у них мутацій у гені *EGFR*, яке здійснювалося тест-набором SensiScreen® EGFR (EXON 19 Deletions + T790M + L858R) Multiplex FFPE Real-time PCR Kit (CE IVD), методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЦР) у реальному часі з метою виявлення драйверних мутацій (делеції у 19-му екзоні та точкової мутації L858R у 21-му екзоні) у пацієнтів, що не отримували препарати групи TKI та мутації резистентності T790M, у пацієнтів, які отримували препарати TKI 1-го або 2-го покоління. *Результати.* У ході дослідження отримано зразки матеріалу від 308 пацієнтів, середній вік пацієнтів становив 59,2 року (20–40 років — 15/281 (5%), 41–50 років — 42/281 (15%), 51–60 років — 83/281 (30%), 61–70 років — 110/281 (39%), 71–86 років — 31/281 (11%). Гістологічний матеріал становив 302/308 (98%) зразків, цитологічний матеріал — 6/308 (2%) зразків. Валідними для проведення молекулярно-генетичного аналізу визначення мутації в гені *EGFR* були 290/308 (94%) зразків. 282/290 (97%) зразки були від пацієнтів, які не отримували препарати групи TKI EGFR, 8/290 (3%) зразків були від пацієнтів, які мали прогресування захворювання на тлі лікування препаратами групи TKI 1-го або 2-го покоління EGFR. Мутації в гені *EGFR* виявлені у 58/290 (20%) пацієнтів, з них у 54/282 (19,1%) хворих виявлено драйверні мутації EGFR, а у 4/8 (50%) — мутацію резистентності T790M. У 26/54 (48,1%) пацієнтів виявлено делеції в 19-му екзоні, у 28/54 (51,9%) пацієнтів — в 21-му екзоні EGFR (L858R). Поширеність мутацій у гені *EGFR* у хворих на НДРЛ жінок була статистично достовірно вищою — 33,9% порівняно із чоловіками — 8,2% ($p < 0,0001$). Найбільший номінальний відсоток виявлення мутацій EGFR (25%) відмічено у пацієнтів віком 51–60 років, але поширеність мутацій EGFR залежно від віку була статистично недостовірною ($p = 0,460$). *Висновки.* Мутації гена *EGFR* відмічають у $1/5$ українських пацієнтів із НДРЛ (аденокарцинома), при цьому їх поширеність є вищою серед жінок та не залежить від віку пацієнтів. Це акцентує увагу на важливості проведення тестування пацієнтів з НДРЛ (аденокарцинома) на наявність мутацій EGFR з метою персоналізації терапії та покращення результатів лікування захворювання.

Ключові слова: EGFR; мутації; недрібноклітинний рак легені; аденокарцинома; інгібітори тирозинкінази; рецептор епідермального фактора росту.

ВСТУП РОЛЬ РЕЦЕПТОРА EGFR

Рецептор епідермального фактора росту (epidermal growth factor receptor — EGFR) відіграє важливу роль у нормальних біологічних процесах, включаючи проліферацію та міграцію клітин, а у разі гіперактивації внаслідок мутації бере участь у процесах онкогенезу [1–3].

EGFR, також відомий як HER1 або ErbB1 рецептор, складається з позаклітинного ліганд-зв'язуючого домену, гідрофобної трансмембранної ділянки, внутрішньоклітинного домену рецепторної тирозинкінази та С-кінцевого домену. Члени родини рецепторів ErbB/HER демонструють схожість тирозинкіназних доменів, але вони мають відмінні позаклітинні та С-кінцеві домени. EGFR — типовий трансмембранний

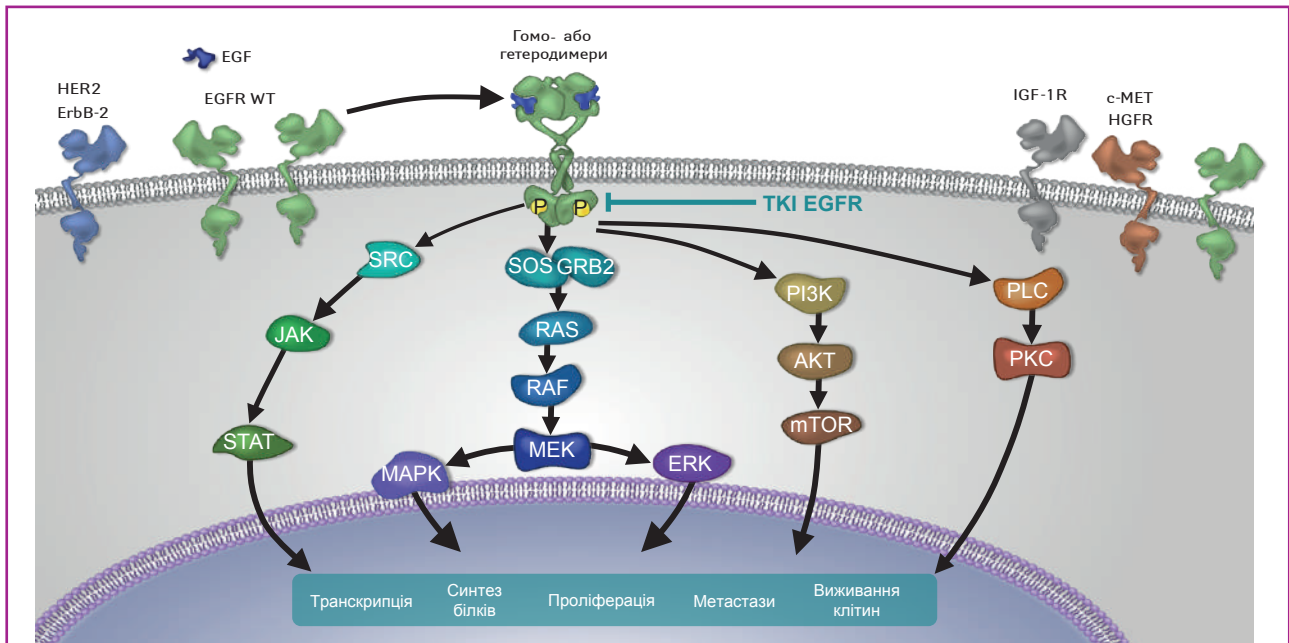


Рис. 1. Активация сигнального каскада EGFR після його взаємодії з лігандом та подальшої димеризації. AKT, протеїнкіназа B; c-MET, тирозин-протеїнкіназа Met; EGF, епідермальний фактор росту; EGFR, рецептор епідермального фактора росту; HGFR, рецептор фактора росту гепатоцитів; IGF-1R, рецептор інсуліноподібного фактора росту 1; JAK, янус-кіназа; MAPK, мітогенактивуюча протеїнкіназа; mTOR, таргет рапаміцину в клітинах ссавців; PKC, протеїнкіназа C; PLC, фосфоліпаза C; SRC, протоонкоген, нерцепторна тирозинкіназа Src; STAT, передавач сигналу та активатор транскрипції; TKI, інгібітор тирозинкінази; WT, немутантний (дикий) тип. Адаптовано за 5, 6, 7

рецептор, який ініціює сигнальний каскад за допомогою димеризації, ініційованої лігандами, що активує тирозинкінази та множинні ефектори низхідного шляху. EGFR активує реакції фосфорилування, стимулюючи сигнальні каскади, які, в тому числі, залучені до процесів ембріогенезу та диференціювання стовбурових клітин [4–7] (рис. 1).

Так, після того як специфічний ліганд, наприклад, епідермальний фактор росту (epidermal growth factor — EGF), зв'язується з позаклітинним ліганд-зв'язуючим доменом, EGFR утворює або гомодимер з EGFR, або гетеродимер з іншими членами родини ErbB/HER (HER2, HER3, HER4), що призводить до активації домену внутрішньоклітинної тирозинкінази за рахунок підвищення спорідненості зв'язування з аденозинтрифосфатом (АТФ). Це запускає сигнальний каскад, який підтримує проліферацію клітин, що за нормальних умов забезпечує відновлення епітелію бронхів. Зокрема, відбувається активація ряду низхідних сигнальних шляхів через автофосфорилування залишків тирозину, що призводить до прискорення проліферації та міграції клітин, покращення виживаності клітин шляхом уникнення апоптозу та сприяння ангіогенезу [8]. Таким чином, сигнальний каскад, що розпочинається з активації тирозинкінази EGFR, бере участь у підтримці гомеостазу, розвитку та процесах росту епітеліальних тканин [9]. Це так звані канонічні біологічні функції EGFR.

До неканонічних функцій EGFR, що були відкриті порівняно нещодавно, належать регуляція процесу аутофагії та метаболізму. Індукція цих процесів через EGFR-сигнальний каскад зазвичай відбувається під впливом стресових факторів [10].

РОЛЬ МУТАЦІЙ ГЕНА *EGFR* У ПАТОГЕНЕЗІ НДРЛ

Рак легені є провідною причиною онкологічної смертності у світі, спричиняючи 1,5 млн випадків смерті щорічно. Близько 85% випадків раку легені припадає на НДРЛ, який включає такі гістологічні підтипи, як аденокарцинома легені, плоскоклітинна карцинома та крупноклітинна карцинома. За останнє десятиліття досягнуто значних успіхів у розумінні процесу розвитку раку легені, особливо НДРЛ [11].

НДРЛ визначається як група гетерогенних захворювань, онкогенним драйвером розвитку деяких з них виступає гіперактивація EGFR. Блокада EGFR за допомогою специфічних інгібіторів тирозинкінази може призводити до вираженої реакції з боку пухлини при НДРЛ та, відповідно, покращення результатів лікування захворювання [12, 13].

Мутації *EGFR* можуть призводити до ліганд-незалежної активації рецептора, внаслідок чого сигнал, який активує проліферацію клітин, передається без приєднання ліганда до рецептора. Таким чином, відбувається гіперактивація EGFR-сигнального каскаду, що реалізується у вигляді безперервного передавання сигналу через EGFR, та, відповідно, патологічної проліферації клітин і в результаті — розвитку онкологічної патології. Так, при раку легені, грудної залози та при гліобластомі EGFR виступає в якості драйвера онкогенезу [10, 14] (рис. 2).

Ген *EGFR* складається з 28 екзонів, з яких екзони 18–21 кодують «щілину» АТФ-зв'язуючого домену тирозинкінази. У 2004 р. соматичні мутації в екзонах 18–21 гена *EGFR*, які спричиняли незалежну від ліганда активацію тирозинкінази EGFR, були виявлені у пухлинній тканині при недрібноклітинному раку легені (НДРЛ) [15, 16]. Потім пильна увага в контексті розвитку онкопатології була прикута до 2 онкогенних мутацій у каталітичному домені *EGFR* — в екзоні 19 (Del746–750) та 21 (L858R) [17, 18]. Наразі нараховується більше 200 різних онкогенних мутацій *EGFR*, що мають значення для розвитку, прогресування та прогнозу перебігу онкопатології. Більшість мутацій охоплюють 18–21-й екзони *EGFR*, що кодують тирозинкіназний домен *EGFR*, та мають значення для розвитку онкологічної патології різних локалізацій [19].

Найбільш поширені мутації гена *EGFR* при НДРЛ — делеції в екзоні 19, що призводять до усунення амінокислот із послідовності, включаючи лейцин (L) в кодоні 747, аргінін (R) в кодоні 748, глутамінову кислоту (E) в кодоні 749 та аланін (A) в кодоні 750 (Δ LREA) та точкову мутацію в екзоні 21, що призводить до заміни лейцину (L) на аргінін (R) у кодоні 858 (L858R). Ці активуючі або драйверні мутації є онкогенними у зв'язку з конститутивною тирозинкіназною активацією *EGFR* і відповідають за розвиток та прогресування приблизно

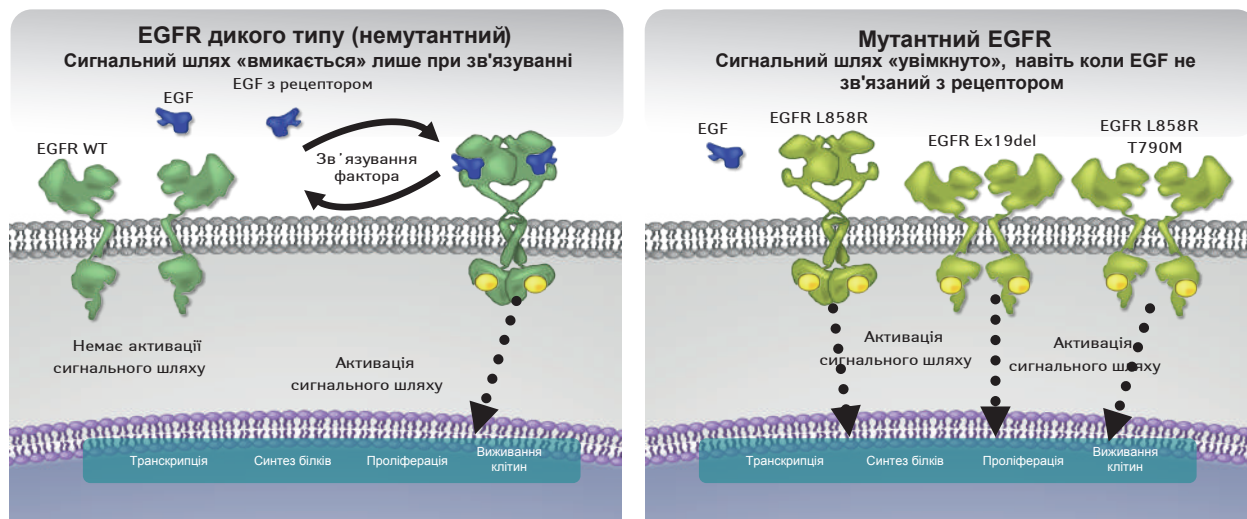


Рис. 2. Активуючі мутації в гені *EGFR* призводять до безперервної передачі сигналу через рецептор епідермального фактора росту. EGF, епідермальний фактор росту; EGFR, рецептор епідермального фактора росту; EGFRm, позитивний статус щодо мутації рецептора епідермального фактора росту; WT, немутантний (дикий) тип. Адаптовано за 5, 6, 7, 14

90% випадків аденокарциноми легені, що мають *EGFR*-мутацію [8, 20, 21]. Більшість інгібіторів тирозинкінази є ефективними відносно пухлин саме з цими мутаціями. На інші, менш поширені мутації, припадає лише 10% випадків НДРЛ з мутаціями *EGFR*. За деяким винятком мутації, що охоплюють екзони 18, 19 та 21, є чутливими до лікування інгібіторами тирозинкінази, а мутації, що зачіпають 20-й екзон, здебільшого нечутливі до такої терапії [22]. Крім того, у 50–60% випадків після терапії інгібіторами тирозинкінази можуть розвиватися вторинні мутації, зокрема точкова мутація в 20-му екзоні T790M. Мутація T790M є основним механізмом формування набуті резистентності до терапії інгібіторами тирозинкінази *EGFR* першого та другого покоління [23].

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ МУТАЦІЙ *EGFR* ПРИ НДРЛ

Мутації *EGFR* є ранньою подією в канцерогенезі раку легені і не пов'язані зі стадією хвороби і прогресією захворювання. Поширеність мутації *EGFR* не відрізняється у пацієнтів з НДРЛ, що були діагнованими на різних стадіях та з/без хіміотерапії в анамнезі [24].

За результатами метааналізу, мутації *EGFR* виявляються більше ніж у 30% пацієнтів з НДРЛ, що походять зі Східної Азії, і лише у 10% хворих європейської раси та тих, що мешкають на інших континентах. Частота мутації *EGFR* при аденокарциномі легені досягає 15–20% у пацієнтів у країнах Європи та Північної Америки і 65–70% — у Південно-Східній Азії [25, 26]. Найчастіше мутації *EGFR* відмічають при аденокарциномі у некурців [26, 27]. Раку легені у некурців становить 25% випадків раку легені в світі (10–15% — у західних країнах) і займає 7-ме місце серед причин смерті внаслідок онкологічних захворювань. Частка раку легені у некурців становить понад 50% випадків раку у жінок в Східній Азії і тільки 2–6% — у чоловіків в західних країнах [26].

ВИЗНАЧЕННЯ МУТАЦІЙ *EGFR* ПРИ НДРЛ

Ведення пацієнтів з раком легені перейшло від узагальненого підходу до лікування, заснованого на стадії і типі пухлини, до терапії, що базується на клінічних характеристиках, гістологічному підтипі та статусі молекулярних біомаркерів [28]. Цей підхід відкриває можливість застосування персоналізованої таргетної терапії, що надає клінічні переваги в лікуванні пацієнтів з НДРЛ. Метою персоналізації є вибір оптимального лікування для пацієнтів, які, швидше за все, отримають від цього найбільшу користь [29]. Тому сьогодні мутації *EGFR* є необхідним предиктивним маркером у лікуванні НДРЛ та призначенні препаратів групи інгібіторів тирозинкінази. Лікування в першій лінії терапії НДРЛ інгібіторами тирозинкінази

призначають тільки після виявлення мутації *EGFR*. Сьогодні проведення молекулярно-генетичного тестування на наявність *EGFR*-мутацій рекомендовано провідними онкологічними товариствами [30–32].

Так, згідно з рекомендаціями Національної загальної онкологічної мережі США (National Comprehensive Cancer Network — NCCN), при виявленні поширеної аденокарциноми (неплоскоклітинного)/великоклітинного раку або якщо гістологічний тип не визначений, рекомендовано проведення молекулярно-генетичного тестування на наявність активуючих мутацій гена *EGFR* (18-, 19- і 21-й екзони) і транслокації гена *ALK* [30]. Також необхідно розглянути можливість молекулярно-генетичного тестування при виявленні плоскоклітинного раку, особливо у пацієнтів, що не палять, або в разі якщо вдалося отримати невелику кількість матеріалу, або при виявленні змішаного гістологічного типу. Міжнародна асоціація з вивчення раку легені (International Association for the Study of Lung Cancer — IASLC), Асоціація молекулярної патології (Association for Molecular Pathology — AMP), Коледж американських патологів (College of American Pathologists — CAP) рекомендує проведення молекулярно-генетичного тестування на наявність мутацій *EGFR* пацієнтам із метастатичною аденокарциномою легені, незалежно від клінічних характеристик (вік, анамнез куріння, етнічна приналежність) [32].

У свою чергу, Європейське товариство медичної онкології (European Society for Medical Oncology — ESMO) рекомендує проведення молекулярно-генетичного тестування на наявність мутацій *EGFR* у пацієнтів з неплоскоклітинним поширеним НДРЛ [31]. Тестування не рекомендується пацієнтам із діагнозом плоскоклітинного раку, за винятком хворих-некурців: не курили взагалі або курили мало (<15 пачок на рік) і не курять зараз.

Інгібітори тирозинкінази вже давно широко увійшли в практику лікування НДРЛ в Україні. Наразі в нашій країні доступні інгібітори тирозинкінази найновішого — третього покоління. Застосування інгібіторів тирозинкінази значно впливає на прогноз перебігу захворювання та безрецидивну виживаність пацієнтів, тому важливо оцінити частоту і спектр мутацій гена *EGFR* в українських пацієнтів. Тож, метою дослідження «Виявлення мутацій гена *EGFR* у пацієнтів з місцево-поширеним або метастатичним недрібноклітинним раком легені» стало визначити рівень поширеності мутацій *EGFR* серед українських пацієнтів з НДРЛ (аденокарцинома), а також оцінити частоту виявлення цих мутацій залежності від віку та статі хворих.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дане ретроспективне дослідження було включено пацієнтів із місцево-поширеним або метастатичним НДРЛ (гістологічний тип — аденокарцинома), які у 2018–2019 рр. брали участь у проєкті компанії «AstraZeneca» «Виявлення мутацій гена *EGFR* у пацієнтів з місцево-поширеним або метастатичним недрібноклітинним раком легені», діагностичним партнером якого була лабораторія «CSD Health Care».

Пацієнти, яким було встановлено діагноз місцево-поширеного або метастатичного НДРЛ (гістологічний тип — аденокарцинома), могли пройти обстеження на підставі заповненого лікуючим лікарем направлення на обстеження. На тестування приймали гістологічний (парафінові блоки) або цитологічний матеріал (цитологічні скельця, цитоблоки, цитоспіни), що відповідав наступним критеріям прийнятності.

Критерії прийнятності гістологічного матеріалу: парафіновий блок із зразком тканини, що містить не менше 200 клітин пухлини та не менше 20% від загальної кількості всіх клітин.

Критерії прийнятності цитологічного матеріалу: цитологічні скельця або цитоблоки, або цитоспіни, що містять не менше 200 клітин пухлини. Лабораторія проводила попередню оцінку за участю патоморфолога або цитолога придатності біологічного матеріалу, що надійшов разом із заповненим направленням, перед проведенням тестування. У разі непридатності зразка пацієнту рекомендувалося провести повторний

Таблиця 1. Загальні відомості щодо пацієнтів та отриманих зразків біологічного матеріалу

Період отримання зразків	Грудень 2018 р. — грудень 2019 р.
Середній термін від отримання біоматеріалу до обробки результатів	5 днів
Усього отриманих зразків	308
Усього валідних зразків	290 (94,2%)
Усього невалідних зразків	18 (5,8%)
Гістологічний матеріал	302 (98,1%)
Цитологічний матеріал	6 (1,9%)
Кількість зразків, отриманих від пацієнтів до проходження I лінії терапії	282 (97,2%)
Кількість зразків, отриманих від пацієнтів до проходження II лінії терапії	8 (2,8%)
Кількість пацієнтів, направлених на тестування, стаття яких відома	305
Жінки	130 (42,6%)
Чоловіки	175 (57,4%)
Кількість валідних тестів у жінок	121 (39,7%)
Кількість валідних тестів у чоловіків	158 (51,8%)
Медіана віку пацієнтів, що були направлені на тестування, вік яких відомий (n=302)	59,0
Кількість пацієнтів, направлених на тестування, вік і стаття яких відомі	299
Медіана віку жінок (n=129), роки	58,0
Медіана віку чоловіків (n=170), роки	62,5

Таблиця 2. Походження матеріалу для аналізу

Наявність даних	Вид матеріалу (n=290)	Місце забору	Метод забору
Невідомо 109/290 (38%)			
Відомо 181/290 (62%)	Біопсійний матеріал 112/181 (62%)	Первинне вогнище 60/112 (54%)	Трансторакальна пункція 39/60 (65%)
			Бронхоскопія 20/60 (33%)
			Торакоскопія 1/60 (2%)
		Інтра-торакальні та екстра-торакальні лімфовузли 20/112 (18%)	
		Невідомо 17/118 (14%)	
		Екстра-торакальний метастаз 8/118 (7%)	
		в органах	
		Метастаз у плеврі 5/118 (4%)	
		Плевральна рідина 2/118 (2%)	
	Операційний 57/181 (31%)	Первинна пухлина 48/57 (84%)	
		Екстра-торакальний метастаз 9/57 (15,8%)	
		в органах	

забір біоматеріалу та отримати повторне направлення від лікаря для проходження обстеження.

Виявлення мутацій у гені *EGFR* здійснювалося тест-набором SensiScreen® *EGFR* (EXON 19 Deletions+T790M+L858R) Multiplex FFPE Real-time PCR Kit (CE IVD) методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЦР) у реальному часі. Спектр мутацій, що виявлялися, були наступними: драйверні мутації — делеції у 19-му екзоні та точкової мутації L858R у 21-му екзоні у пацієнтів, що не отримували препарати групи інгібіторів тирозинкінази (TKI); та мутації резистентності T790M, у пацієнтів, які отримували препарати інгібіторів тирозинкінази 1-го або 2-го покоління.

РЕЗУЛЬТАТИ

Так, з 17 грудня 2018 р. до 31 грудня 2019 р. було отримано 308 зразків пацієнтів із місцево-поширеним або метастатичним НДРЛ (гістологічний тип — аденокарцинома) для обстеження, з них валідних виявилося 290/308 (94,2%) (табл. 1). Серед отриманих зразків — 302/308 (98,1%) гістологічні блоки та цитологічні зразки 6/308 (1,9%). Серед валідних зразків 282/290 зразки було отримано від пацієнтів, які не отримували препарати групи інгібіторів тирозинкінази *EGFR*, 8/290 (3%) зразків були від пацієнтів з прогресуванням захворювання на тлі лікування препаратами групи інгібіторів тирозинкінази *EGFR* 1-го або 2-го покоління. У 169 з 290 (58%) випадків було відомо походження матеріалу (табл. 2). Біопсійний матеріал становив 112/169 (66%), операційний матеріал 57/169 (34%). Трансторакальна пункція була превалуючим методом забору матеріалу первинного вогнища у легені (39 із 60 випадків (65%)). Середній термін від отримання біоматеріалу до видачі результатів — 5 днів.

Серед хворих на НДРЛ превалювали чоловіки — 175 (57,4%) пацієнтів із 305 хворих. Середній вік протестованих пацієнтів на *EGFR* — 59,4 року, наймолодшому пацієнту було 20 років, найстаршому — 86 років. Найбільша кількість пацієнтів, направлених на тестування, — віком 61–70 років (39%). На вік 51–70 років припадає 69% хворих, направлених на тестування, 19,6% хворих на НДРЛ були віком 40 років і молодше.

Мутації в гені *EGFR* виявлені у 58 з 290 (20%) пацієнтів, чий зразок був валідним. У табл. 3 наведені дані щодо щоквартальної динаміки надходження зразків та, відповідно, кількості *EGFRm*-позитивних пухлин. Із них *EGFRm* були виявлені у 54/282 (19,1%) пацієнтів, які не отримували пре-

Таблиця 3. Динаміка тестування пацієнтів із НДРЛ

	I кв. 2019 р.	II кв. 2019 р.	III кв. 2019 р.	IV кв. 2019 р.
Кількість протестованих пацієнтів	38	79	80	81
Кількість пацієнтів, у яких виявили <i>EGFRm</i> (n)	11	16	18	13
Частка пацієнтів із <i>EGFRm</i> від загальної кількості протестованих, %	29	20	22,5	16

парати групи TKI EGFR, та у 4 (50%) пацієнтів, які мали прогресування захворювання на тлі лікування препаратами групи TKI EGFR 1-го або 2-го покоління, відмічали мутацію T790M в 20-му екзоні *EGFR*, що забезпечує резистентність до терапії інгібіторами тирозинкінази. У 26 (48,1%) пацієнтів виявлено делецію у 19-му екзоні. Мутація в 21-му екзоні *EGFR*, а саме типова заміна лейцину на аргінін L858R виявлена у 28 (51,9%) пацієнтів.

Поширеність мутацій у гені *EGFR* у хворих на НДРЛ жінок була статистично достовірно вищою — 33,9% порівняно з чоловіками — 8,2% ($p < 0,0001$). Поряд із цим серед чоловіків найбільш поширеною мутацією *EGFR* була делеція в 19-му екзоні, яку відмічали у 69,2% випадків (табл. 4). Серед жінок, навпаки, найбільшого поширення набула мутація L858R, частота виявлення якої становила 58,5%.

Найбільший номінальний відсоток виявлення мутацій *EGFR* (25%) відмічено у пацієнтів віком 51–60 років, але поширеність мутацій *EGFR* залежно від віку була статистично недостовірною ($p = 0,460$). Мутації *EGFR* частіше виявляють у пацієнтів віком старше 50 років, при цьому з віком частота мутації L858R зростає. Так, у віці 20–50 років частота виявлення мутацій *EGFR* у пацієнтів з НДРЛ коливалася в межах 12–13%, а в групах пацієнтів, старших за 50 років, цей показник не опускається нижче 21% (рис. 3). При цьому, відповідно до отриманих результатів, серед пацієнтів віком 20–40 років взагалі не відмічається мутація L858R, таким чином, мутації *EGFR* представлені лише делецією у 19-му екзоні (рис. 4). У віці 41–50 років рівень поширеності мутації L858R також дуже низький — лише 2%, але він активно починає зростати з 12% серед пацієнтів віком 51–60 років і сягає свого піку — 16% — у хворих віком 71–90 років.

ОБГОВОРЕННЯ

Таким чином, нами було показано, що у близько $\frac{1}{5}$ українських пацієнтів з НДРЛ відмічають первинні мутації *EGFR*, що значно менше за середній показник — 32,3%, розрахований для загальної світової популяції [24]. Втім, треба мати на увазі, що значний внесок у формування цього показника

Таблиця 4. Поширеність мутацій *EGFR* у розрізі окремих мутацій та статеві-вікової структури вибірки

Усього мутацій <i>EGFR</i> + (1L)	54/282	19,1%
L858R	28/54	51,9%
Del 19	26/54	48,1%
T790M+ (2L)	4/8	50,0%
Поширеність <i>EGFR</i> -мутацій у жінок 1L	41/121	33,9%
Поширеність <i>EGFR</i> -мутацій у чоловіків 1L	13/159	8,2%
Поширеність мутації del19 у жінок	17/41	41,5%
Поширеність мутації L858R у жінок	24/41	58,5%
Поширеність мутації del19 у чоловіків	9	69,2%
Поширеність мутації L858R у чоловіків	4	30,8%

1L — пацієнти, які не отримували препарати групи TKI EGFR, 2L — пацієнти, у яких відмічено прогресування захворювання на тлі лікування препаратами групи TKI EGFR 1-го або 2-го покоління.

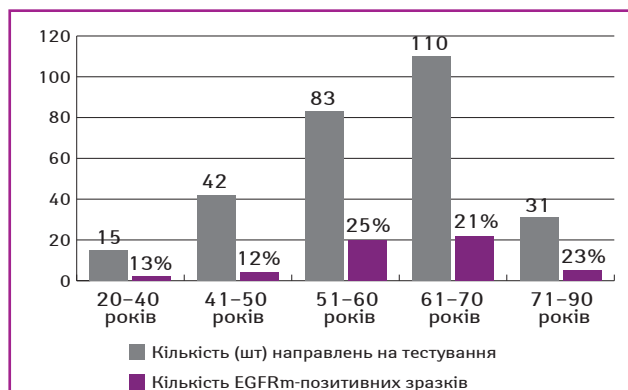


Рис. 3. Кількість (штук) направлень на тестування та кількість *EGFR*m-позитивних зразків залежно від віку ($n = 281$)

зробили дані із Східної Азії, адже для пацієнтів азіяського походження характерна висока поширеність мутацій *EGFR*: Китай — 38,4%; Японія — 36,6%; Корея — 32,4%. Тож середній показник поширеності мутацій *EGFR* для Східної Азії становить 38,4%. Наші ж дані щодо поширеності мутацій *EGFR* є ближчими до таких у Північній Америці та Центральній та Східній Європі (табл. 5). Загальні дані щодо поширеності *EGFR*-мутацій серед хворих на НДРЛ у Південній та Північній Америці дають вищий показник — на рівні 24,4%, а сумарні дані щодо Європейського регіону, навпаки, демонструють найнижчі показники щодо поширеності мутацій *EGFR* серед пацієнтів з НДРЛ — 14,1% [24]. Поширеність мутацій *EGFR* серед українських пацієнтів з НДРЛ є зівставними з такими країнами Східної та Центральної Європи, як Словаччина, Чехія, Греція та Росія, але є більшою, ніж у Польщі, Угорщині та Литві [34, 36]. Також хочемо зазначити досить низький рівень верифікації та охоплення тестуванням цієї категорії хворих в Україні порівняно з іншими країнами (див табл. 5).

Якщо ж порівнювати поширеність мутацій *EGFR* залежно від етнічної приналежності пацієнтів з НДРЛ, то отримані нами дані співставні із середніми для європейської раси показниками — 17,4%. Для порівняння аналогічний показник для представників монголоїдної раси становить 38,8%, а для афроамериканців — 27% [24].

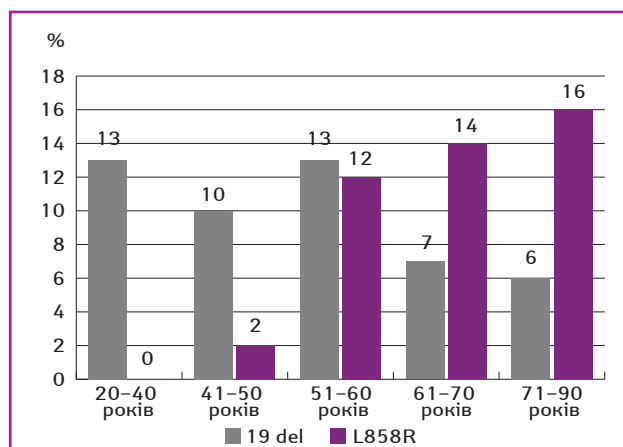


Рис. 4. Розподіл (%) за типом мутацій del19 та L858R залежно від віку ($n = 281$)

Таблиця 5. Поширеність мутацій *EGFR* серед пацієнтів з НДРЛ з різних регіонів світу (адаптовано за 34–37)

Країни	Частка морфологічно верифікованих діагнозів, %	Частка пацієнтів з НДРЛ, протестованих на наявність мутацій <i>EGFR</i> , %	Поширеність мутацій <i>EGFR</i> серед протестованих пацієнтів, %
Центральна та Східна Європа (Хорватія, Чехія, Угорщина, Словаччина, Словенія) та Ізраїль	75–100	Не менше 65	~13–20
Західна Європа (Франція, Німеччина, Італія, Іспанія, Великобританія)	73–100	77	~11–17
Північна Америка (США, Канада)	82–88	76	~22
Східна Азія (Японія, Південна Корея, о. Тайвань)	84	~43	57
Україна	60	~18	21

Нами показано, що в загальній популяції пацієнтів із НДРЛ поширеність мутацій делеції в 19- та 21-му екзонах приблизно однакова, що співпадає з даними літератури [24].

У багатьох роботах показано, що на ймовірність виявлення мутацій *EGFR* майже не впливають такі показники, як стадія хвороби, статус щодо проведення хіміотерапії, методи виявлення мутацій. На противагу цьому є низка досліджень, у яких підтверджено наявність асоціації між поширеністю мутацій *EGFR* та статтю, статусом щодо паління, гістологічним типом пухлини та етнічною приналежністю пацієнтів. Так, загалом поширеність *EGFR*-мутацій вища серед жінок порівняно із чоловіками: 43,7% проти 24,0% відповідно, що співпадає з отриманими нами даними. Поширеність *EGFR*-мутацій серед українських пацієнтів з НДРЛ для жінок становить 33,9% порівняно з 8,2% для чоловіків.

Також слід відмітити, що поширеність мутацій *EGFR* загалом є вищою серед некурців — 49,3% порівняно з 21,5% серед курців. Цікаво що серед некурців, порівняно з курцями, поширеність мутацій *EGFR* у представників європейської раси (39,8% порівняно з 10,8% відповідно) була більшою, ніж у представників азіатського етносу (52,2% проти 26,3% відповідно).

У пацієнтів з аденокарциномою при НДРЛ також значно частіше відмічали мутацію *EGFR* (аденокарцинома проти неаденокарциноми: 38,0% проти 11,7%). Це спостереження було більш вираженим для населення Азії (аденокарцинома проти неаденокарциноми: 44,7% проти 12,5%), ніж представників європейської раси (аденокарцинома проти неаденокарциноми: 19,7% проти 9,6%) [24].

За результатами нашого дослідження кореляція поширеності мутацій *EGFR* та віку не була статистично достовірною. Втім, слід зазначити, що НДРЛ, загалом, дуже поширений серед осіб похилого віку. Зокрема, близько 50% випадків раку легені діагностується у людей старше 65 років, та близько 30–40% — у осіб старше 70 років [33].

ВИСНОВОК

Мутації гена *EGFR* виявлені у 20% українських хворих з аденокарциномою НДРЛ і частіше відмічаються у жінок та не залежать від віку пацієнтів. Отримані дані свідчать про те, що для індивідуалізації терапії хворих на НДРЛ необхідні повний клінічний анамнез, точне гістологічне субтипуння та молекулярно-генетичний аналіз для визначення онкогенів, зокрема активуючих мутацій *EGFR*. Успіхи таргетної терапії останніх років завдяки появі інгібіторів тирозинкінази 3-го покоління, які активні як щодо драйверних мутацій *EGFR*, так і щодо мутації резистентності T790M, доводять важливість визначення мутацій *EGFR* у пацієнтів з НДРЛ із метою персоналізації терапії та покращення результатів лікування захворювання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Yarden, Y., & Sliwkowski, M. X. (2001). Untangling the ErbB signalling network. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 2(2), 127–137. <https://doi.org/10.1038/35052073>.
- Gschwind, A., Fischer, O. M., & Ullrich, A. (2004). The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. *Nature reviews. Cancer*, 4(5), 361–370. <https://doi.org/10.1038/nrc1360>.
- Burgess A. W. (2008). EGFR family: structure physiology signalling and therapeutic targets. *Growth factors*, 26(5), 263–274. <https://doi.org/10.1080/08977190802312844>.
- Sabbah, D. A., Hajjo, R., & Sweidan, K. (2020). Review on Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Structure, Signaling Pathways, Interactions, and Recent Updates of EGFR Inhibitors. *Current topics in medicinal chemistry*, 20(10), 815–834. <https://doi.org/10.2174/1568026620666200303123102>.
- Plönes, T., Engel-Riedel, W., Stoelben, E., Limmroth, C., Schildgen, O., & Schildgen, V. (2016). Molecular Pathology and Personalized Medicine: The Dawn of a New Era in Companion Diagnostics-Practical Considerations about Companion Diagnostics for Non-Small-Cell-Lung-Cancer. *Journal of personalized medicine*, 6(1), 3. <https://doi.org/10.3390/jpm6010003>.
- Wang, D. D., Ma, L., Wong, M. P., Lee, V. H., & Yan, H. (2015). Contribution of EGFR and ErbB-3 Heterodimerization to the EGFR Mutation-Induced Gefitinib- and Erlotinib-Resistance in Non-Small-Cell Lung Carcinoma Treatments. *PLoS one*, 10(5), e0128360. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128360>.
- Brambilla, E., & Gazdar, A. (2009). Pathogenesis of lung cancer signalling pathways: roadmap for therapies. *The European respiratory journal*, 33(6), 1485–1497. <https://doi.org/10.1183/09031936.00014009>.
- Yoneda, K., & Tanaka, F. (2018). Molecular diagnosis and targeting for lung cancer. In: *Molecular Diagnosis and Targeting for Thoracic and Gastrointestinal Malignancy*, (Shimada Y. & Yanaga K., ed). Springer Nature Singapore, Singapore, 1–32.
- Jänne, P. A., Engelman, J. A., & Johnson, B. E. (2005). Epidermal growth factor receptor mutations in non-small-cell lung cancer: implications for

treatment and tumor biology. *Journal of clinical oncology*, 23(14), 3227–3234. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.09.985>.

- Sigismund, S., Avanzato, D., & Lanzetti, L. (2018). Emerging functions of the EGFR in cancer. *Molecular oncology*, 12(1), 3–20. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12155>.
- Chen, Z., Fillmore, C. M., Hammerman, P. S., Kim, C. F., & Wong, K. K. (2014). Non-small-cell lung cancers: a heterogeneous set of diseases. *Nature reviews. Cancer*, 14(8), 535–546. <https://doi.org/10.1038/nrc3775>.
- Tsao, M. S., Sakurada, A., Cutz, J. C., Zhu, C. Q., Kamel-Reid, S., Squire, J., ... Shepherd, F. A. (2005). Erlotinib in lung cancer — molecular and clinical predictors of outcome. *The New England journal of medicine*, 353(2), 133–144. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050736>.
- Shaw, A. T., Kim, D. W., Nakagawa, K., Seto, T., Crinó, L., Ahn, M. J., ... Jänne, P. A. (2013). Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *The New England journal of medicine*, 368(25), 2385–2394. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214886>.
- Cho, J., Chen, L., Sangji, N., Okabe, T., Yonesaka, K., Francis, J. M., Flavin, R. J., Johnson, W., Kwon, J., Yu, S., Greulich, H., Johnson, B. E., Eck, M. J., Jänne, P. A., Wong, K. K., & Meyerson, M. (2013). Cetuximab response of lung cancer-derived EGFR receptor mutants is associated with asymmetric dimerization. *Cancer research*, 73(22), 6770–6779. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-1145>.
- Lynch, T. J., Bell, D. W., Sordella, R., Gurubhagavata, S., Okimoto, R. A., Brannigan, B. W., ... Haber, D. A. (2004). Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *The New England journal of medicine*, 350(21), 2129–2139. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040938>.
- Paez, J. G., Jänne, P. A., Lee, J. C., Tracy, S., Greulich, H., Gabriel, S., ... Meyerson, M. (2004). EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*, 304(5676), 1497–1500. <https://doi.org/10.1126/science.1099314>.
- Sharma, S. V., Bell, D. W., Settleman, J., & Haber, D. A. (2007). Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nature reviews. Cancer*, 7(3), 169–181. <https://doi.org/10.1038/nrc2088>.
- Yatabe, Y., & Mitsudomi, T. (2007). Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Pathology international*, 57(5), 233–244. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2007.02098.x>.
- Yoneda, K., Imanishi, N., Ichiki, Y., & Tanaka, F. (2019). Treatment of Non-small Cell Lung Cancer with EGFR-mutations. *Journal of UOEH*, 41(2), 153–163. <https://doi.org/10.7888/juoeh.41.153>.
- Kobayashi, Y., & Mitsudomi, T. (2016). Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: Perspectives for individualized treatment strategy. *Cancer science*, 107(9), 1179–1186. <https://doi.org/10.1111/cas.12996>.
- Saito, M., Shiraishi, K., Kunitoh, H., Takenoshita, S., Yokota, J., & Kohno, T. (2016). Gene aberrations for precision medicine against lung adenocarcinoma. *Cancer science*, 107(6), 713–720. <https://doi.org/10.1111/cas.12941>.
- Castellanos, E., Feld, E., & Horn, L. (2017). Driven by Mutations: The Predictive Value of Mutation Subtype in EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology*, 12(4), 612–623. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.12.014>.
- Jiang, T., & Zhou, C. (2014). Clinical activity of the mutant-selective EGFR inhibitor AZD9291 in patients with EGFR inhibitor-resistant non-small cell lung cancer. *Translational lung cancer research*, 3(6), 370–372. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2014.08.02>.
- Zhang, Y. L., Yuan, J. Q., Wang, K. F., Fu, X. H., Han, X. R., Threapleton, D., ... Tang, J. L. (2016). The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 7(48), 78985–78993. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12587>.
- El-Telbany, A., Ma, P. (2012). Cancer Genes in Lung Cancer. *Genes Cancer*, 3(7–8), 467–80.
- Couraud, S., Zalcman, G., Milleron, B., Morin, F., & Souquet, P. J. (2012). Lung cancer in never smokers — a review. *European journal of cancer*, 48(9), 1299–1311. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.03.007>.
- Kosaka, T., Yatabe, Y., Endoh, H., Kuwano, H., Takahashi, T., & Mitsudomi, T. (2004). Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer: biological and clinical implications. *Cancer research*, 64(24), 8919–8923. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-2818>.
- West, H., Harpole, D., & Travis, W. (2009). Histologic considerations for individualized systemic therapy approaches for the management of non-small cell lung cancer. *Chest*, 136(4), 1112–1118. <https://doi.org/10.1378/chest.08-2484>.
- U.S. Food and Drug Administration (FDA). (2013). Paving the Way for Personalized Medicine: FDA's Role in a New Era of Medical Product Development. U.S. Department of Health and Health Services. 1 10:1 61.
- NCCN Guidelines. Non-SmallCellLungcancer. Version2, 2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.
- Planchard, D., Popat, S., Kerr, K., Novello, S., Smit, E. F., Fairvire-Finn, C., ... ESMO Guidelines Committee (2018). Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 29(4), iv192–iv237. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy275>.
- Lindeman, N. I., Cagle, P. T., Beasley, M. B., Chitale, D. A., Dacic, S., Giaccone, G., ... Ladanyi, M. (2013). Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Journal of thoracic oncology*, 8(7), 823–859. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318290868f>.
- Losanno, T., & Gridelli, C. (2017). Recent advances in targeted advanced lung cancer therapy in the elderly. *Expert review of anticancer therapy*, 17(9), 787–797. <https://doi.org/10.1080/14737140.2017.1348232>.
- Ryska, A., Berzinec, P., Brcic, L., Cufer, T., Dziadziszko, R., Gottfried, M., ... Timar, J. (2018). NSCLC molecular testing in Central and Eastern European countries. *BMC cancer*, 18(1), 269. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4023-4>.
- Peters, M., Kim, E. S., & Hirsch, V. (2019). Clinical Use of Epidermal Growth Factor Receptor Testing in Patients With Advanced Lung Cancer by Physicians: Survey of US and International Patterns. *Journal of global oncology*, 5, 1–7. <https://doi.org/10.1200/JGO.18.00057>.
- Midha, A., Dearden, S., & McCormack, R. (2015). EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapll). *American journal of cancer research*, 5(9), 2892. Houston, K. A., Henley, S. J., Li, J., White, M. C., & Richards, T. B. (2014). Patterns in lung cancer incidence rates and trends by histologic type in the United States, 2004–2009. *Lung cancer*, 86(1), 22–28. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.08.001>.
- Бюлетень Національного канцер реєстру № 20. Рак в Україні, 2017, 2018.

Распространенность мутаций гена *EGFR* у украинских пациентов с местно-распространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого

Я.В. Шпарик¹, О.В. Пономарева², В.В. Соколов³, О.И. Кобзев⁴,
А.А. Суховерша⁵, Б.О. Борисюк⁶, В.А. Войтко⁷, В.Е. Северин⁸,
Т.В. Рослякова⁹, О.В. Кузнецова¹⁰, С.И. Крулько¹¹, С.В. Заплата¹²,
В.В. Зовтун¹³, Д.А. Шапочка¹⁴

¹Львовский онкологический региональный
лечебно-диагностический центр, Львов

²Киевский городской клинический онкологический центр, Киев

³Киевская городская клиническая больница № 17, Киев

⁴Харьковский областной клинический онкологический центр,
Харьков

⁵Днепропетровская многопрофильная клиническая
больница № 4, онкотерапевтический центр, Днепр

⁶Национальный институт рака МЗ Украины, Киев

⁷Клиническая больница «Феофания», Киев

⁸Медицинский дом «Одрекс», Одесса

⁹Клиника «Образцова», Киев

¹⁰Одесский национальный медицинский университет, Одесса

¹¹Онкологический центр «Томоклиник», Кропивницкий

¹²Херсонский областной клинический диспансер, Херсон

¹³Николаевский областной клинический диспансер, Николаев

¹⁴Медицинская лаборатория CSD, Киев

Резюме. Актуальность. Мутация рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor — EGFR) играет важную роль в процессах онкогенеза, в частности при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ). Распространенность мутаций EGFR в общей популяции пациентов с НМРЛ составляет 15–35% и зависит от гистологического подтипа опухоли, этнического происхождения, пола и статуса в отношении курения. Пациентам с НМРЛ и мутациями EGFR показано применение таргетных препаратов — ингибиторов тирозинкиназы (TKI) EGFR, которые влияют на эту мутацию и значительно улучшают безрецидивную выживаемость больных. Поэтому все ведущие международные руководства в области онкологии (ESMO, NCCN, IASLC) предлагают проводить диагностику данной мутации у пациентов с распространенным НМРЛ. Цель. Целью этого ретроспективного исследования было выявление распространенности мутаций гена *EGFR* среди украинских пациентов с местно-распространенным или метастатическим НМРЛ (гистологический подтип — аденокарцинома), а также оценить частоту выявления мутаций гена *EGFR* в зависимости от возраста и пола. **Материалы и методы.** В исследование включали пациентов с местно-распространенным или метастатическим НМРЛ (гистологический тип — аденокарцинома), у которых по направлению врача были отобраны образцы опухоли (гистологический или цитологический материал) для проведения исследования по выявлению в них мутаций в гене *EGFR*, которое осуществлялось тест-набором SensiScreen® EGFR (EXON 19 Deletions + T790M + L858R) Multiplex FFPE Real-time PCR Kit (CE IVD) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с целью выявления драйверных мутаций (делеции в 19-м экзоне и точечной мутации L858R в 21-м экзоне) у пациентов, не получавших препараты группы TKI, и мутации резистентности T790M у пациентов, получавших препараты TKI 1-го или 2-го поколения. **Результаты.** В ходе исследования были получены образцы материала от 308 пациентов, средний возраст пациентов составил 59,2 года (20–40 лет — 15/281 (5%), 41–50 лет — 42/281 (15%), 51–60 лет — 83/281 (30%), 61–70 лет — 110/281 (39%), 71–86 лет — 31/281 (11%). Гистологический материал был представлен 302/308 (98%) образцами, цитологический материал — 6/308 (2%) образцами. Валидными для проведения молекулярно-генетического анализа по определению мутации в гене *EGFR* были 290/308 (94%) образцов. 282/290 (97%) образцов были от пациентов, не получавших препараты группы TKI EGFR, 8/290 (3%) образцов были от пациентов, у которых отмечено прогрессирование заболевания на фоне лечения препаратами группы TKI 1-го или 2-го поколения EGFR. Му-

тации в гене *EGFR* выявлены у 58/290 (20%) пациентов, из них у 54/282 (19,1%) больных — драйверные мутации EGFR, а у 4/8 (50%) — мутация резистентности T790M. У 26/54 (48,1%) пациентов выявлена делеция в 19-м экзоне, у 28/54 (51,9%) пациентов — в 21-м экзоне EGFR (L858R). Распространенность мутаций в гене *EGFR* у больных НМРЛ женщин была статистически достоверно выше — 33,9% по сравнению с мужчинами — 8,2% ($p < 0,0001$). Наибольший номинальный процент выявления мутаций EGFR (25%) был отмечен у пациентов в возрасте 51–60 лет, но распространенность мутаций EGFR в зависимости от возраста была статистически недостоверной ($p = 0,460$). **Выводы.** Мутации EGFR отмечают у 1/3 украинских пациентов с НМРЛ (аденокарцинома), при этом их распространенность выше среди женщин и не зависит от возраста пациентов. Это акцентирует внимание на важности проведения тестирования пациентов с НМРЛ (аденокарцинома) на наличие мутаций EGFR с целью персонализации терапии и улучшения результатов лечения болезни.

Ключевые слова: EGFR; мутации; немелкоклеточный рак легкого; аденокарцинома; ингибиторы тирозинкиназы; рецептор эпидермального фактора роста.

Prevalence of *EGFR* gene mutations in Ukrainian patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer

Ya.V. Shparyk¹, O.V. Ponomareva², V.V. Sokolov³, O.Y. Kobzev⁴,
O.A. Sukhoversha⁵, B.O. Borysiuk⁶, V.O. Voitko⁷, V.Ye. Severin⁸,
T.V. Rosliakova⁹, O.V. Kuznetsova¹⁰, S.I. Krulko¹¹, S.V. Zaplatyna¹²,
V.V. Zovtun¹³, D.O. Shapochka¹⁴

¹Lviv State Regional oncology treatment and diagnostic Center, Lviv

²Kyiv City Clinical Oncology Center, Kyiv

³Kyiv City Clinical Hospital № 17, Kyiv

⁴Kharkiv Regional Clinical Oncology Center, Kharkiv

⁵Dnipropetrovsk Multidisciplinary Clinical Hospital № 4,
Oncothoracic Center, Dnipro

⁶National Cancer Institute, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

⁷Feofaniya Clinical Hospital, Kyiv

⁸Odrex Medical House, Odessa

⁹Obraztsova Clinic, Kyiv

¹⁰Odesa National Medical University, Odessa

¹¹TomoClinic Oncology Center, Kropyvnytskyi

¹²Kherson Regional Clinical Dispensary, Kherson

¹³Mykolayiv Regional Clinical Dispensary, Mykolayiv

¹⁴CSD Medical Laboratory, Kyiv

Abstract. Actuality. Mutation of the epidermal growth factor receptor (EGFR) plays an important role in the processes of oncogenesis, in particular in non-small-cell lung cancer (NSCLC). The prevalence of EGFR mutations in the general population NSCLC patients is 15–35% and depends on the histological subtype of the tumor, ethnicity, sex and smoking status. Patients with NSCLC and EGFR mutations are recommended to be prescribed target drugs — EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs), which affect these mutations and significantly improve the progression free survival. Therefore, all leading international oncology guidelines (ESMO, NCCN, IASLC) recommend EGFR mutations testing in patients with locally advanced NSCLC. **Aim.** The aim of this retrospective study was to identify the prevalence of EGFR gene mutations among Ukrainian patients with locally advanced or metastatic NSCLC (histological subtype — adenocarcinoma), and to estimate the frequency of EGFR gene mutations depending on age and sex. **Materials and methods.** The study included patients with locally advanced or metastatic NSCLC (histological type — adenocarcinoma), whose tumor samples on the basis of physician advice were taken (histological or cytological material) for testing for mutations in the EGFR gene, which was performed by the SensiScreen test kit® EGFR (EXON 19 Deletions + T790M + L858R) Multiplex FFPE Real-time PCR Kit (CE IVD), a real-time polymerase chain reaction (PCR) method to detect driver mutations (deletions in exon 19 and point mutations in L858R in 21 exons) in patients who did not receive TKI, and resistance mutation T790M, in patients who received TKI 1st or 2nd generation. Results. During the study,

samples of material were obtained from 308 patients, the average age of patients was 59.2 years (20–40 years — 15/281 (5%), 41–50 years — 42/281 (15%), 51–60 years — 83/281 (30%), 61–70 years — 110/281 (39%), 71–86 years — 31/281 (11%). 302/308 (98%) samples were histological, 6/308 (2%) samples were cytological. Valid for molecular genetic analysis to determine mutations in the EGFR gene were 290/308 (94%) samples; 282/290 (97%) samples were from patients who did not receive TKI EGFR therapy, 8/290 (3%) samples were from patients who had disease progression on therapy with TKI EGFR 1 or 2 generation. Mutations in the EGFR gene were detected in 58/290 (20%) patients, 54/282 (19.1%) patients had EGFR driver mutations, 4/8 (50%) had a resistance mutation T790M, 26/54 (48.1%) patients had a deletion in exon 19, 28/54 (51.9%) of patients had mutation in the 21 exon of EGFR (L858R). The prevalence

of mutations in EGFR gene in women with NSCLC were significantly higher — 33.9% compared to men — 8.2% ($p < 0.0001$). The highest nominal percentage of detection of EGFR mutations (25%) was in patients aged 51–60 years, but the prevalence of EGFR mutations depending on age was not significant ($p = 0.460$). **Conclusions.** EGFR mutations were observed in 1/5 of Ukrainian patients with NSCLC (adenocarcinoma), and their prevalence was higher among women and did not depend on the age of patients. This emphasizes the importance of testing patients with NSCLC (adenocarcinoma) for EGFR mutations to personalize therapy and improve outcomes.

Keywords: EGFR; mutations; non-small cell lung cancer; adenocarcinoma; tyrosine kinase inhibitors; epidermal growth factor receptor.