

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МИШЕНИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО ВНЕ «ГЛАВНОЙ ТРОЙКИ»

Д. А. Харагезов¹, Ю. Н. Лазутин¹, Э. А. Мирзоян^{1✉}, А. Г. Милакин¹, О. Н. Статешный¹,
И. А. Лейман¹, А. В. Чубарян¹, К. Д. Иозефи²

1. НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

2. РостГМУ, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ ellada.mirzoyan@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Рак легкого (РЛ) занимает первое место в структуре общей онкологической заболеваемости и смертности у мужчин как в России, так и в зарубежных странах. Большинство новых случаев РЛ диагностируется у пациентов старше 65 лет, и в последние годы наблюдается тенденция к увеличению данного показателя. РЛ представляет собой гетерогенную группу злокачественных опухолей с различными генетическими и биологическими характеристиками. Несмотря на то, что курение считается основной причиной немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), генетическая предрасположенность и воздействие окружающей являются причиной развития 10–15 % случаев заболевания. Тактика лечения пациентов с одним НМРЛ давно отработана и, как правило, не вызывает никаких трудностей. Хирургическое вмешательство является основным методом лечения ранних стадий НМРЛ. Однако, по мере прогрессирования заболевания возрастает риск метастазирования, и в этом случае эффективность хирургического метода лечения резко снижается. Разработка новых схем лекарственной терапии, использование таргетных препаратов улучшила выживаемость больных с РЛ, несущими онкогенные драйверные мутации. Персонализированное лечение становится все более доступным по мере развития технологии секвенирования. Таргетная терапия несомненно улучшает исходы больных НМРЛ, опухоли которых несут онкогенные драйверные мутации EGFR, слияние ALK и ре-аранжировки ROS1. Однако, помимо основных молекулярных мишеней, выявлены и изучаются другие генетические альтерации, такие как: вирусный онкоген Kirsten RAS (KRAS), MET, RET, HER2 и NRG. Некоторые из таких мутаций (BRAF и NTRK) уже доступны для таргетной терапии. Перечень генетических альтераций растет и расширяется молекулярное профилирование больных НМРЛ, что имеет весьма важное значение при прогрессировании заболевания. Молекулярно-генетический отбор идентифицирует конкретные группы пациентов, которые получают пользу от таргетной терапии и дает представление о потенциальных механизмах резистентности. Несмотря на достигнутый прогресс, необходимы дальнейшие исследования для выяснения взаимодействий с иммунными клетками в микроокружении опухоли как факторов, влияющих на выживаемость. Кроме того, становится все более важным изучение таргетной терапии в контексте мультимодального лечения. Настоящий обзор посвящен пониманию генетических изменений, поиску новых генетических мишеней, проблемам и будущим направлениям развития таргетной терапии в лечении пациентов с опухолями легких.

Ключевые слова:

генетические альтерации, KRAS, BRAF, HER2, NTRK, RET, MET, таргетная терапия

Для корреспонденции:

Мирзоян Эллада Арменовна – аспирант ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: ellada.mirzoyan@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>

SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948

ResearcherID: AAZ-2780-2021

Scopus Author ID: 57221118516

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Харагезов Д. А., Лазутин Ю. Н., Мирзоян Э. А., Милакин А. Г., Статешный О. Н., Лейман И. А., Чубарян А. В., Иозефи К. Д. Молекулярные мишени немелкоклеточного рака легкого вне «главной тройки». Южно-Российский онкологический журнал. 2021; 2(4): 38-47.

<https://doi.org/10.37748/2686-9039-2021-2-4-5>.

Статья поступила в редакцию 28.07.2021; одобрена после рецензирования 10.10.2021; принята к публикации 09.12.2021.

© Харагезов Д. А., Лазутин Ю. Н., Мирзоян Э. А., Милакин А. Г., Статешный О. Н., Лейман И. А., Чубарян А. В., Иозефи К. Д., 2021

MOLECULAR TARGETS OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER OUTSIDE THE "TOP THREE"

D. A. Kharagezov¹, Yu. N. Lazutin¹, E. A. Mirzoyan^{1✉}, A. G. Milakin¹, O. N. Stateshny¹, I. A. Leiman¹,
A. V. Chubaryan¹, K. D. Iozefi²

1. National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russian Federation

2. Rostov State Medical University, Rostov-on-don, Russian Federation

✉ ellada.mirzoyan@yandex.ru

ABSTRACT

Lung cancer (LC) is the most frequent cancer and the leading cause of cancer death in men in Russia and other countries. The majority of new LC cases are diagnosed in patients over 65 years old, and the number is growing. LC is a heterogeneous group of malignant tumors with different genetic and biological characteristics. Although smoking is considered the leading cause of non-small cell lung cancer (NSCLC), genetic predisposition and environmental influences are responsible for 10–15 % of cases. The tactics of treating patients with NSCLC alone has long been developed and, as a rule, does not cause any difficulties. Surgery is the main treatment for the early NSCLC stages. However, as the disease progresses the risk of metastasis increases and the effectiveness of the surgical treatment decreases sharply. The development of new medical therapy regimens and the use of targeted drugs have improved the survival rate of LC patients with carcinogenic driver mutations. Personalized treatments are becoming more available as sequencing technology develops. Targeted therapy undoubtedly improves the outcomes of NSCLC patients with tumors carrying carcinogenic EGFR driver mutations, ALK fusion, and ROS1 rearrangement. However, in addition to the main molecular targets, other genetic alterations have been identified and studied, such as: KRAS, MET, RET, HER2 and NRG. Some of these mutations (BRAF and NTRK) are already available for targeted therapy. The list of genetic alterations is growing and the molecular profiling of patients with NSCLC is expanding, which is very important in the progression of the disease. Molecular genetic selection identifies specific groups of patients who benefit from targeted therapy and provides insight into the potential mechanisms of resistance. Despite the progress made, further studies are needed to clarify interactions with immune cells in the tumor microenvironment as factors affecting survival. In addition, it is becoming increasingly important to study targeted therapy in the context of multimodal treatment. This review is devoted to understanding genetic changes, searching for new genetic targets, problems and future directions of development of targeted therapy in the treatment of patients with lung tumors.

Keywords:

genetic alterations, KRAS, BRAF, HER2, NTRK, RET, MET, targeted therapy

For correspondence:

Ellada A. Mirzoyan – PhD student, National Medical Research Centre of Oncology of the Russian Ministry of Health, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: ellada.mirzoyan@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>

SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948

ResearcherID: AAZ-2780-2021

Scopus Author ID: 57221118516

Funding: no funding of this work has been held.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Kharagezov D. A., Lazutin Yu. N., Mirzoyan E. A., Milakin A. G., Stateshny O. N., Leiman I. A., Chubaryan A. V., Iozefi K. D. Molecular targets of non-small cell lung cancer outside the "top three". *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2021; 2(4): 38-47. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-2-4-5>.

The article was submitted 28.07.2021; approved after reviewing 10.10.2021; accepted for publication 09.12.2021.

ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого – гетерогенное геномное заболевание [1]. Несмотря на то, что курение считается основной причиной немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), генетическая предрасположенность и воздействие окружающей среды ответственны за развитие 10–15 % случаев заболевания. Таргетная терапия улучшила выживаемость больных с опухолями, несущими онкогенные драйверные мутации [2]. Очевидна необходимость углубления знаний о генетических изменениях в НМРЛ с целью создания новых таргетных препаратов. В данном обзоре рассматриваются молекулярно-генетические мишени, находящиеся вне мутации гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), слияния ALK и реаранжировки ROS1, новые препараты, проблемы и будущие направления развития таргетной терапии.

Вирусный онкоген KRAS

Вирусный онкоген Kirsten RAS (KRAS) является наиболее часто мутирующей изоформой семейства RAS и встречается в 22 % солидных опухолей, являясь одной из наиболее распространенных онкогенных драйверных мутаций при раке [3]. Мутации KRAS присутствуют примерно у 20–30 % больных НМРЛ. Несмотря на раннее открытие мутации, KRAS-мутантный НМРЛ очень гетерогенен, и терапия, нацеленная на мутацию KRAS, только начинает развиваться [4]. Большинство мутаций KRAS обнаружены в 12 и 13 экзонах: G12C – 39 %, G12V – 18–21 % и G12D – 17–18 % [5]. Наличие в опухоли мутации KRAS связано с худшим прогнозом НМРЛ [6].

KRAS один из 4 белков, кодируемых геном RAS. Гуанозинтрифосфат связывается с KRAS в активном состоянии, а гуанозиндифосфат с KRAS в неактивном состоянии. Активирующие точечные KRAS мутации, инициируют онкогенез путем потери активности ГТФаз (GTPase – guanosine triphosphate hydrolase enzymes), что приводит в активное состояние и постоянно активирует нижестоящие сигнальные пути PI3K и MAPK, вызывая резистентность НМРЛ к существующим методам лекарственной терапии [7].

Ранние попытки использовать мутацию KRAS в качестве мишени для таргетной терапии терпели неудачи из-за отсутствия известных аллостерических участков связывания, альтернативных путей и высокого сродства белка с активным гуанозинтрифосфат-

связанным состоянием [8]. Комбинированная терапия ингибиторами (MEK1/MEK2) MAPK-киназы легла в основу клинического исследования 2 фазы у больных распространенным KRAS-мутантным НМРЛ. Комбинация селуметиниба с доцетакселом привела к увеличению общего ответа на лечение (ORR- Overall Tumor Response Rate) до 37 % и продолжительности медианы выживаемости до прогрессирования (RFS) на 3,2 мес. по сравнению с пациентами, получавшими только доцетаксел. В группе комбинированной терапии отмечен рост количества неблагоприятных токсических явлений 3-й степени на 15 %, среди которых преобладали нейтропения, фебрильная нейтропения и астения [9]. В итоге исследование продемонстрировало достаточную эффективность, но за счет усиления токсичности. Другое исследование 1 фазы показало, что у больных KRAS-мутантным НМРЛ, получавших траметиниб с доцетакселом ORR достиг 24 %, в то время как у пациентов, получавших траметиниб с пеметрекседом данный показатель составил 17 % [10].

Первое клиническое исследование 1 фазы малой молекулы AMG 510, которая специфически и необратимо ингибирует мутацию KRAS G12C, блокируя её в связанном состоянии, представило непосредственные результаты лечения 22 пациентов с прогрессирующими солидными опухолями, несущими мутацию KRAS G12C. Из 6 больных НМРЛ у 2 наблюдался частичный ответ после 6 недель лечения и ещё у 2 стабилизация заболевания. Средняя продолжительность терапии, которая хорошо переносилась составила 9,7 недели [11]. Неблагоприятные токсические явления 1-й степени отмечались в 68 % наблюдений; сообщается о двух токсических реакциях 3-й степени, а именно анемии и диарее.

Исследование, изучавшее ко-мутации KRAS, обнаружило более низкие показатели ответа KRAS-мутантных аденокарцином легкого с инактивацией KEAP1 (Kelch-like ECH-associated protein 1) [12]. Подмножество резистентных к анти-PD1 антителам опухолей характеризовалось низкой экспрессией PD-L1 и инактивацией опухолевого гена-супрессора STK11/LKB1 (Serine – Threonine Kinase 11/Liver kinase B1), которая приводила к накоплению опухолеассоциированных нейтрофилов с супрессивным действием на Т-клетки [13]. Соматические мутации LKB1 отмечены примерно в 30 % аденокарцином легкого. Предварительные исследования показали, что НМРЛ с ко-мутациями KRAS/LKB1 отчетливо реагирует на таргетную терапию. Исследование на мышах с мутациями KRAS/LKB1 или KRAS/p53

обнаружило селективный апоптотический ответ KRAS/LKB1 – мутантного НМРЛ на метаболический препарат феноформин – аналог метфюрмина. Апоптоз наблюдается в клеточных линиях НМРЛ с мутацией LKB1, но не с KRAS дикого типа [14]. Таким образом, KRAS – мутантный НМРЛ вновь становится быстро развивающейся областью исследований по разработке новых вариантов терапии больных с нереализованными потребностями печения.

BRAF протоонкоген

Протоонкоген BRAF кодирует серин / треонинкиназу, которая расположена ниже RAS и приводит к передаче сигналов через RAS-RAF (rapidly accelerated fibroscoma) – MAPK (mitogen-activated protein kinase) – MAPK /ERK (extracellular-signal-regulated kinase) MAPK/ERK сигнальный путь, являющийся ключевым молекулярным каскадом, регулирующим рост клеток [15]. После открытия мутаций BRAF при меланоме, мутантный BRAF был обнаружен в качестве посредника канцерогенеза аденокарциномы легкого. BRAF мутации выявляются в 2–3 % аденокарцином легкого и в 50–75 % случаев представлены мутацией BRAF V600E, чаще наблюдаемой у курящих или бросивших курить больных [16; 17].

Вемурафениб продемонстрировал свою эффективность у пациентов с генерализованным НМРЛ, несущим мутацию BRAF V600E [18; 19]. Дабрафениб изучен в клиническом исследовании 2 фазы у больных BRAF V600E мутантным метастатическим НМРЛ [20]. ORR достиг 33 %, а медиана общей выживаемости (ОВ) составила 12,7 мес. Комбинация дабрафениба и траметиниба изучена в другом исследовании 2 фазы у пациентов с BRAF V600E мутантным НМРЛ. Комбинированная терапия привела к увеличению ORR до 63,2 % и одобрена Европейским агентством по лекарственным препаратам и US FDA (Food and Drug Administration) для лечения больных IV стадией BRAF V600E мутантного НМРЛ [7].

Нейротрофин тирозинкиназный рецептор

Ген тропомиозин-рецепторной киназы (TRK) кодирует рецепторы тирозинкиназы для нейротрофинов, обнаруженных во многих тканях и связанная с семейством факторов роста нервов. Три члена семейства являются протоонкогенами, кодируемыми NTRK1, NTRK2 и NTRK3, которые соответственно продуцируют белки TrkA, TrkB и TrkC, активация кото-

рых приводит к передаче сигналов по сигнальным путям MAPK и AKT, приводящим к пролиферации, дифференцировке и выживанию клеток [21]. Репаранжировки NTRK, происходящие во всех 3 генах идентифицированы в различных злокачественных новообразованиях, в том числе и раке легкого [22]. Менее 1 % случаев НМРЛ несут слияния NTRK и встречаются у мужчин и женщин различного возраста с различным анамнезом курения [23].

Многочисленные ингибиторы тирозинкиназы (ТРК) исследуются в лечении злокачественных опухолей с измененными NTRK. US FDA одобрено назначение ларотректиниба и энтректиниба для лечения солидных опухолей с мутациями NTRK у взрослых и детей [21]. Первое сообщение о больном у которого отмечена регрессия несущей NTRK слияние опухоли, достигнутая в результате назначения селективного ингибитора тирозинкиназы ларотректиниба относится к 2015 г. [24]. В последующем ингибирование роста опухоли было подтверждено экспериментально. В клиническом исследовании 1 фазы ларотректиниб изучался у взрослых и детей с разными опухолями, несущими слияния NTRK. У 55 больных с 13 видами опухолей, включенных в исследование, наиболее распространенными были NTRK3 слияния ($n = 29$), затем следовали NTRK1 ($n = 25$) и NTRK2 ($n = 1$). В результате исследование продемонстрировало общую частоту ответов на терапию равную 75 % [25].

Результаты исследования 1 фазы по изучению энтректиниба свидетельствовали о противоопухолевой активности препарата у пациента с NTRK 1 позитивным НМРЛ [26].

Анализ результатов 3 исследований энтректиниба, включивших 54 больных с NTRK или ROS1 позитивными опухолями, продемонстрировал ORR равный 57 % с медианой выживаемости без прогрессирования – 11,2 мес. и медианой ОВ – 20,9 мес. [27]. В настоящее время проводятся дополнительные клинические исследования ингибиторов ТРК.

Рецептор эпидермального фактора роста 2

Рецептор эпидермального фактора роста человека 2 (HER2), член семейства тирозинкиназ рецептора erbB, активирует передачу сигналов через PI3K–AKT и MEK–EAK сигнальные пути. HER2 активируется гомо- и гетеродимеризацией с другими членами семейства erbB, но не имеет установленного лиганда [28]. Гиперэкспрессия HER2 наблюдается в 13–20 % случаев НМРЛ и чаще встречается у никогда не куривших

женщин при аденокарциноме [29]. Мутации HER2 являются онкогенными и приводят к конститутивному HER2 фосфорилированию и активации EGFR стимулирующих сигнальных путей. Амплификация и мутации HER2 встречаются редко, составляя соответственно 9 % и 3 % случаев НМРЛ [30]. Мутации HER2, как правило, происходят в экзонах 18–21, обычно в экзоне 20 в кодоне 776 с 12-парной дупликацией / вставкой аминокислотной последовательности YVMA. Остаётся неясным, имеют ли больные HER2 мутантным НМРЛ худший исход по сравнению с другими пациентами.

Проспективное исследование рап-HER тирозинкиназного ингибитора дакомитиниба, необратимо связывающего HER2, HER1(EGFR) и HER4, включило 26 пациентов с HER2-мутантным и 4 с HER2-амплифицированным НМРЛ [31]. Общая частота ответов на терапию составила 12 % у больных HER2 – мутантным НМРЛ; у пациентов с HER2-амплифицированным НМРЛ ни в одном наблюдении не зарегистрировано ответа опухоли. Медиана PFS составила 3 мес. для всех больных. В группе HER2-мутантных опухолей медиана выживаемости без прогрессирования составила также 3 мес. при одногодичной ОВ равной 44 %. Рап-HER тирозинкиназный ингибитор афатиниб, показал ограниченное действие при HER2-мутантном НМРЛ. Изучение активности афатиниба показало медиану выживаемости без прогрессирования равную 15,9 неделям, а медиану ОВ – 56 неделям [32].

Тестируются и другие низкомолекулярные ТКИ. Так при монотерапии необратимым рап-HER ингибитором нератинибом медиана PFS составила 2,9 мес. Медиана PFS увеличилась до 4 мес. при комбинированном назначении нератиниба и темсиrolимуса [33].

Установлено, что ответ на нератиниб варьировался в зависимости от ко-мутаций и параллельной активации сигнальных путей. Больные HER2-мутантным НМРЛ характеризовались весьма низкой частотой ответа и часто имели ко-мутации в TP53 и HER3. Активация сигнального пути RAS/RAF совпадающая с абберациями контрольных точек клеточного цикла ассоциировалась с худшими результатами и вообще с отсутствием клинической эффективности [34].

Препараты на основе антител показали эффективность против HER2-мутантного НМРЛ. В исследовании 2 фазы 18 больных HER2-мутантными аденокарциномами легкого лечились T-DM1 с 44 % частотой частичного ответа и медианой PFS – 5 мес. [35].

Европейское ретроспективное исследование проанализировало данные 101 пациента с HER2-му-

тантным НМРЛ, получавших химиотерапию и/или HER2-таргетную терапию. Медиана ОВ составила 24 мес. для всех больных несмотря на проводилась ли HER2-таргетная терапия. Общий ответ на лечение оказался самым высоким у пациентов, получавших трастузумаб с химиотерапией или без неё, или у тех, кто получал T-DM1 с медианой PFS равной 4,8 мес. [36].

Мезенхимально-эпителиальный переход (MET) – протоонкоген, кодирующий трансмембранную MET ТКИ. Связывание его лиганда – фактора роста гепатоцитов, активирует сигнальные пути PI3K/AKT, MAPK, NF-κB, а также сигнальный трансдуктор и активатор транскрипционных белков, которые способствуют пролиферации, увеличению подвижности и инвазии клеток, блокируют апоптоз. Альтерации MET обнаруживаются во многих видах рака, включая НМРЛ. Они индуцируют опухолевую прогрессию через амплификацию генов, мутации, реаранжировки, гиперэкспрессию и фосфорилирование белков [37].

MET-позитивный НМРЛ наиболее часто проявляется сверхэкспрессией белков, в то время как амплификация MET относительно редка и наблюдается примерно в 2,2 % вновь диагностированных случаев аденокарциномы и до 7 % случаев всех НМРЛ. Амплификация гена MET является негативным фактором прогноза при хирургическом лечении НМРЛ с ОВ равной 25,5 мес. у больных с 5 или более копиями на клетку против 47,5 мес. для пациентов с менее 5 копиями на клетку соответственно. Слияние KIF5B-MET зарегистрировано при аденокарциноме легкого, другие реаранжировки MET встречаются редко [38].

Альтерации гена MET в 14 экзоне, наблюдающиеся в 4 % аденокарцином легкого разнообразны и приводят к канцерогенезу; изменения связаны с возрастом и длительным анамнезом курения [39]. Замены оснований или делеции в MET, которые нарушают 3' или 5' участки соединения интрона 14 приводят к пропуску 14 экзона MET. Пропуск 14 экзона вызывает снижение убиквитинирования и деградации MET, что приводит к увеличению уровня MET и нисходящей передачи сигнала, стимулирующего канцерогенез. Альтерации 14 экзона MET широко варьируются. Выявлено 126 различных вариантов в 223 различных абберациях 14 экзона [40].

Многоцелевые ТКИ и ТКИ с повышенной чувствительностью к MET использованы против альтераций MET. Кроме того, у больных MET-драйверными

опухольями исследуются моноклональные антитела. Двойной ингибитор MET/ALK кризотиниб продемонстрировал объективные ответы MET-амплифицированного и MET-мутантного НМРЛ [40]. Дополнительно комбинация кризотиниба с кабозантинибом вызывает противоопухолевый ответ у пациентов с аденокарциномой легкого несущей мутацию MET в 14 экзоне. Клиническое исследование 1 фазы показало, что у больных НМРЛ с высоким уровнем амплификации MET кризотиниб обладает противоопухолевой активностью с медианой PFS равной 6,7 мес. [41].

В исследовании 2 фазы рассматривался специфический ингибитор MET для MET-мутантного в 14 экзоне НМРЛ-тепотиниб. У пациентов при идентификации мутации MET при жидкостной биопсии, предварительные результаты показали 50 % уровень объективного ответа с медианой PSF – 9,5 мес.; у больных при обнаружении мутации в ткани опухоли при биопсии уровень объективного ответа составил 45,1 % с медианой PSF – 10,8 мес. [42].

В другом исследовании 2 фазы изучался специфический ингибитор MET капматиниб при прогрессирующем НМРЛ, несущем мутацию MET в 14 экзоне. По предварительным данным уровень объективного ответа составил 40,6 %, а медиана PFS – 5,42 мес. Ранее не лечившиеся пациенты имели уровень объективного ответа – 67,9 % и медиану PFS – 9,69 мес. [43]. Капматиниб продемонстрировал действие против метастазов в головной мозг и хорошую переносимость.

Специфический биомаркер для отбора пациентов остается неустановленным, поэтому в настоящее время обнаружение мутации является фактором предикции эффективного ответа на HER2-таргетную терапию. Молекулярные aberrации в HER2-мутантном НМРЛ гетерогенны, что и обуславливает различную эффективность ингибиторов HER2-киназы. Необходимо учитывать важные характеристики такие как тип мутации, наличие амплификации HER2, экспрессии и параллельной активации сигнальных путей.

Протоонкоген (RET)

RET – рецепторная тирозинкиназа, опосредующая развитие нервного гребня, активация которой вызывает клеточную пролиферацию, миграцию и дифференцировку клеток [44]. Альтерация генов RET наиболее распространена при раке щитовидной железы и легкого [45]. При НМРЛ наиболее распространено слияние с KIF5B. Слияния RET приводят

к лиганд-независимой димеризации и активации нисходящего сигнального пути.

Слияния RET происходят примерно в 1,4 % случаев НМРЛ и в 1,7 % аденокарцином легкого и обнаруживаются в основном у не куривших больных старше 60 лет. Исследование с помощью NGS более чем 4800 больных различными злокачественными новообразованиями показало, что измененный статус гена RET встречается в 1,8 % случаев, большинство из которых имели сопутствующие геномные изменения, позволяя предположить, что успешное лечение должно включать индивидуальные комбинированные подходы [46].

Различные мультикиназные ТКИ изучены при НМРЛ, несущем RET реаранжировки. Проспективное исследование II фазы по оценке эффективности кабозантиниба у 25 пациентов с RET-позитивной аденокарциномой легкого выявила 28 % частоту ответа на терапию с медианой PFS 5,5 мес. и медианой ОБ равной 9,9 мес. [47]. Подобное клиническое исследование вандетаниба у 19 больных PFS-позитивным НМРЛ показало 53 % частоту общего ответа с медианой RET равной 4,7 мес. [48]. Глобальный многоцентровый регистр содержит данные о результатах лечения 165 пациентов с RET-позитивным НМРЛ, из которых 53-м назначалась, по крайней мере, терапия одним ингибитором RET [49]. Применение кабозантиниба, сунитиниба и вандетаниба давали общую частоту ответа на лечение 37 %, 22 % и 18 %, соответственно, кроме того ленватиниб и нинтеданиб также вызывали ответ опухолей. У всех больных медиана PFS составила 2,3 мес., а медиана ОБ достигла 6,8 мес. Несмотря на то, что проведенные исследования подтвердили ингибирующую активность мультикиназных ТКИ при RET-позитивном НМРЛ реакция на них оказалась скромной и непродолжительной.

RET-специфичные ингибиторы разрабатываются в надежде преодоления ограничений присущих мультикиназным ингибиторам. Сообщение о пациентах с RET-позитивными злокачественными новообразованиями показало, что мощный KBT ингибитор LOXO-292 вызвал общий ответ на лечение у 65 % из 26 больных НМРЛ. BLU-667 – другой селективный ингибитор RET – продемонстрировал активность в доклинических исследованиях и объективные ответы опухоли у пациентов с RET-позитивным НМРЛ [50]. Исследование 48 больных показало 58 % частоту общего ответа для всей группы, кроме того, BLU-667 эффективен у пациентов с различными KBT слияниями и при метастазах [51; 52].

Нейрегулин 1

Ген нейрегулин 1 (NRG1) кодирует протеин нейрегулин. В отличие от других слияний при НМРЛ, NRG1 кодирует лиганд рецептора тирозинкиназ HER3 и HER4. В данных слияниях NRG1 является 3' партнером, другие гены, такие как CD74, RBPMS, WRN и SDC4 являются 5' партнерами. EGF домен NRG1, расположенный в карбокси-терминальной области, необходим для взаимодействия рецепторов. Слияния NRG1 в образцах НМРЛ обнаруживаются изолированно от других известных драйверных мутаций [53; 54]. Слияния CD74- NRG1 составляют 1,7 % аденокарцином легкого и чаще всего встречаются при инвазивной муцинозной аденокарциноме подтипе НМРЛ, который составляет от 2 % до 10 % всех случаев аденокарциномы легкого [55]. Слияние CD74- NRG1 вызывает активацию сигнального пути PI3K AKT, который индуцирует канцерогенез.

Несмотря на малое количество доступных данных, исследование *in vitro* показало, что лапатиниб и афатиниб подавляют фосфорилирование HER2, HER3 и ERK, производимое слиянием CD74-NRG1. В двух случаях НМРЛ, несущих слияние NRG1 отмечен ответ на терапию афатинибом – ингибитором HER2. Медиана PFS при НМРЛ, несущем слияние SLC3A2-NRG1 и CD74-NRG1 составила 12 мес. и 10 мес., соответственно. Недавно появилось сообще-

ние о том, что больной CD74-NRG1-позитивным НМРЛ в течение 19 мес. реагировал на введение моноклонального антитела против HER3 [56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак легкого представляет собой гетерогенную группу злокачественных опухолей с различными генетическими и биологическими характеристиками. Молекулярно-генетические исследования определяют подходящую терапию для многих больных НМРЛ путем прецизионного лекарственного воздействия на конкретные альтерации. Перечень генетических альтераций растет и расширяется молекулярное профилирование больных НМРЛ, весьма важное при прогрессировании заболевания. Молекулярно-генетический отбор идентифицирует конкретные группы пациентов, которые получают пользу от таргетной терапии и дает представление о потенциальных механизмах резистентности. Несмотря на достигнутый прогресс необходимы дальнейшие исследования для выяснения взаимодействий с иммунными клетками в микроокружении опухоли как факторов, влияющих на выживаемость. Кроме того, становится все более важным изучение таргетной терапии в контексте мультимодального лечения.

Список источников

1. 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 Sep 14;150(6):1121–1134. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.08.024>
2. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA*. 2014 May 21;311(19):1998–2006. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3741>
3. Prior IA, Lewis PD, Mattos C. A comprehensive survey of Ras mutations in cancer. *Cancer Res*. 2012 May 15;72(10):2457–2467. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-2612>
4. Horn L, Cass AS. Current Landscape of Personalized Therapy. *Thorac Surg Clin*. 2020 May;30(2):121–125. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2020.01.011>
5. Dogan S, Shen R, Ang DC, Johnson ML, D'Angelo SP, Paik PK, et al. Molecular epidemiology of EGFR and KRAS mutations in 3,026 lung adenocarcinomas: higher susceptibility of women to smoking-related KRAS-mutant cancers. *Clin Cancer Res*. 2012 Nov 15;18(22):6169–6177. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-3265>
6. Johnson ML, Sima CS, Chaft J, Paik PK, Pao W, Kris MG, et al. Association of KRAS and EGFR mutations with survival in patients with advanced lung adenocarcinomas. *Cancer*. 2013 Jan 15;119(2):356–362. <https://doi.org/10.1002/cncr.27730>
7. Karen KL. Molecular Targets Beyond the Big 3. *Thorac Surg Clin*. 2020 May;30(2):157–164. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2020.01.004>
8. Ostrem JM, Peters U, Sos ML, Wells JA, Shokat KM. K-Ras(G12C) inhibitors allosterically control GTP affinity and effector interactions. *Nature*. 2013 Nov 28;503(7477):548–551. <https://doi.org/10.1038/nature12796>
9. Jänne PA, Shaw AT, Pereira JR, Jeannin G, Vansteenkiste J, Barrios C, et al. Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013 Jan;14(1):38–47. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70489-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70489-8)

10. Gandara DR, Leigh N, Delord J-P, Barlesi F, Bennouna J, Zalzman G, et al. A Phase 1/1b Study Evaluating Trametinib Plus Docetaxel or Pemetrexed in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2017 Mar;12(3):556–566. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.11.2218>
11. Fakih M, O'Neil B, Price T, Falchook G, Desai J, Kuo J, et al. Phase 1 study evaluating the safety, tolerability, pharmacokinetics (PK), and efficacy of AMG 510, a novel small molecule KRAS G12C inhibitor, in advanced solid tumors. *Journal of Clinical Oncology.* 2019 May 20;37:3003–3003. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3003
12. Jeanson A, Tomasini P, Souquet-Bressand M, Brandone N, Boucekine M, Grangeon M, et al. Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in KRAS-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol.* 2019 Jun;14(6):1095–1101. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.01.011>
13. Skoulidis F, Goldberg ME, Greenawalt DM, Hellmann MD, Awad MM, Gainor JF, et al. STK11/LKB1 Mutations and PD-1 Inhibitor Resistance in KRAS-Mutant Lung Adenocarcinoma. *Cancer Discov.* 2018 Jul;8(7):822–835. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0099>
14. Shackelford DB, Abt E, Gerken L, Vasquez DS, Seki A, Leblanc M, et al. LKB1 inactivation dictates therapeutic response of non-small cell lung cancer to the metabolism drug phenformin. *Cancer Cell.* 2013 Feb 11;23(2):143–158. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.12.008>
15. Cardarella S, Ogino A, Nishino M, Butaney M, Shen J, Lydon C, et al. Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2013 Aug 15;19(16):4532–4540. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-0657>
16. Paik PK, Arcila ME, Fara M, Sima CS, Miller VA, Kris MG, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol.* 2011 May 20;29(15):2046–2051. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.1280>
17. Litvak AM, Paik PK, Woo KM, Sima CS, Hellmann MD, Arcila ME, et al. Clinical characteristics and course of 63 patients with BRAF mutant lung cancers. *J Thorac Oncol.* 2014 Nov;9(11):1669–1674. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000344>
18. Gautschi O, Pauli C, Strobel K, Hirschmann A, Printzen G, Aebi S, et al. A patient with BRAF V600E lung adenocarcinoma responding to vemurafenib. *J Thorac Oncol.* 2012 Oct;7(10):e23–24. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3182629903>
19. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I, Blay J-Y, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med.* 2015 Aug 20;373(8):726–736. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1502309>
20. Planchard D, Kim TM, Mazieres J, Quoix E, Riely G, Barlesi F, et al. Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 May;17(5):642–650. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00077-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00077-2)
21. Vaishnavi A, Le AT, Doebele RC. TRKING down an old oncogene in a new era of targeted therapy. *Cancer Discov.* 2015 Jan;5(1):25–34. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-0765>
22. Vaishnavi A, Capelletti M, Le AT, Kako S, Butaney M, Ercan D, et al. Oncogenic and drug-sensitive NTRK1 rearrangements in lung cancer. *Nat Med.* 2013 Nov;19(11):1469–1472. <https://doi.org/10.1038/nm.3352>
23. Farago AF, Taylor MS, Doebele RC, Zhu VW, Kummar S, Spira AI, et al. Clinicopathologic Features of Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring an NTRK Gene Fusion. *JCO Precis Oncol.* 2018;2018. <https://doi.org/10.1200/PO.18.00037>
24. Doebele RC, Davis LE, Vaishnavi A, Le AT, Estrada-Bernal A, Keysar S, et al. An Oncogenic NTRK Fusion in a Patient with Soft-Tissue Sarcoma with Response to the Tropomyosin-Related Kinase Inhibitor LOXO-101. *Cancer Discov.* 2015 Oct;5(10):1049–1057. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-0443>
25. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 2018 Feb 22;378(8):731–739. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448>
26. Farago AF, Le LP, Zheng Z, Muzikansky A, Drilon A, Patel M, et al. Durable Clinical Response to Entrectinib in NTRK1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015 Dec;10(12):1670–1674. <https://doi.org/10.1097/01.JTO.0000473485.38553.f0>
27. Siena S, Doebele R, Shaw A, Karapetis C, Tan D, Cho B, et al. Efficacy of entrectinib in patients (pts) with solid tumors and central nervous system (CNS) metastases: Integrated analysis from three clinical trials. *Journal of Clinical Oncology.* 2019 May 20;37:3017–3017. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30691-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30691-6)
28. Peters S, Zimmermann S. Targeted therapy in NSCLC driven by HER2 insertions. *Transl Lung Cancer Res.* 2014 Apr;3(2):84–88. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2014.02.06>
29. Mazieres J, Peters S, Lepage B, Cortot AB, Barlesi F, Beau-Faller M, et al. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. *J Clin Oncol.* 2013 Jun 1;31(16):1997–2003. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.6095>

30. Landi L, Cappuzzo F. HER2 and lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2013 Oct;13(10):1219–12–28. <https://doi.org/10.1586/14737140.2013.846830>
31. Kris MG, Camidge DR, Giaccone G, Hida T, Li BT, O'Connell J, et al. Targeting HER2 aberrations as actionable drivers in lung cancers: phase II trial of the pan-HER tyrosine kinase inhibitor dacomitinib in patients with HER2-mutant or amplified tumors. *Ann Oncol.* 2015 Jul;26(7):1421–1427. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv186>
32. Dziadziuszko R, Smit EF, Dafni U, Wolf J, Wasąg B, Biernat W, et al. Afatinib in NSCLC With HER2 Mutations: Results of the Prospective, Open-Label Phase II NICHE Trial of European Thoracic Oncology Platform (ETOP). *J Thorac Oncol.* 2019 Jun;14(6):1086–1094. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.02.017>
33. Gandhi L, Bahleda R, Tolaney SM, Kwak EL, Cleary JM, Pandya SS, et al. Phase I study of neratinib in combination with temsirolimus in patients with human epidermal growth factor receptor 2-dependent and other solid tumors. *J Clin Oncol.* 2014 Jan 10;32(2):68–75. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.2787>
34. Hyman DM, Piha-Paul SA, Won H, Rodon J, Saura C, Shapiro GI, et al. HER kinase inhibition in patients with HER2- and HER3-mutant cancers. *Nature.* 2018 Feb 8;554(7691):189–194. <https://doi.org/10.1038/nature25475>
35. Li BT, Shen R, Buonocore D, Olah ZT, Ni A, Ginsberg MS, et al. Ado-Trastuzumab Emtansine for Patients with HER2-Mutant Lung Cancers: Results From a Phase II Basket Trial. *J Clin Oncol.* 2018 Aug 20;36(24):2532–2537. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.77.9777>
36. Mazieres J, Barlesi F, Filleron T, Besse B, Monnet I, Beau-Faller M, et al. Lung cancer patients with HER2 mutations treated with chemotherapy and HER2-targeted drugs: results from the European EUHER2 cohort. *Ann Oncol.* 2016 Feb;27(2):281–286. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv573>
37. Sadiq AA, Salgia R. MET as a possible target for non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2013 Mar 10;31(8):1089–1096. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.9422>
38. Stransky N, Cerami E, Schalm S, Kim JL, Lengauer C. The landscape of kinase fusions in cancer. *Nat Commun.* 2014 Sep 10;5:4846. <https://doi.org/10.1038/ncomms5846>
39. Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, Savukoski DO, Hall D, Shivdasani P, et al. MET Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer Are Associated With Advanced Age and Stage-Dependent MET Genomic Amplification and c-Met Overexpression. *J Clin Oncol.* 2016 Mar 1;34(7):721–730. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.4600>
40. Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, Chmielecki J, Lu X, Bauer TM, et al. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. *Cancer Discov.* 2015 Aug;5(8):850–859. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-0285>
41. Camidge R, Otterson G, Clark J, Ou S-H, Weiss J, Ades S, et al. Crizotinib in patients (pts) with MET-amplified non-small cell lung cancer (NSCLC): Updated safety and efficacy findings from a phase 1 trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2018 May 20;36:9062–9062. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9062
42. Paik P, Veillon R, Cortot A, Felip E, Sakai H, Mazieres J, et al. Phase II study of tepotinib in NSCLC patients with MET ex14 mutations. *Journal of Clinical Oncology.* 2019 May 20;37:9005–9005. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9005
43. Wolf J, Seto T, Han J-Y, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, et al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Sep 3;383(10):944–957. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002787>
44. Wang R, Hu H, Pan Y, Li Y, Ye T, Li C, et al. RET fusions define a unique molecular and clinicopathologic subtype of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2012 Dec 10;30(35):4352–4359. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.1477>
45. Drilon A, Hu ZI, Lai GGY, Tan DSW. Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018 Mar;15(3):151–167. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.175>
46. Kato S, Subbiah V, Marchlik E, Elkin SK, Carter JL, Kurzrock R. RET Aberrations in Diverse Cancers: Next-Generation Sequencing of 4,871 Patients. *Clin Cancer Res.* 2017 Apr 15;23(8):1988–1997. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1679>
47. Drilon A, Rekhtman N, Arcila M, Wang L, Ni A, Albano M, et al. Cabozantinib in patients with advanced RET-rearranged non-small-cell lung cancer: an open-label, single-centre, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* 2016 Dec;17(12):1653–1660. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30562-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30562-9)
48. Yoh K, Seto T, Satouchi M, Nishio M, Yamamoto N, Murakami H, et al. Vandetanib in patients with previously treated RET-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (LURET): an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2017 Jan;5(1):42–50. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30322-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30322-8)
49. Gautschi O, Milia J, Filleron T, Wolf J, Carbone DP, Owen D, et al. Targeting RET in Patients With RET-Rearranged Lung Cancers: Results From the Global, Multicenter RET Registry. *J Clin Oncol.* 2017 May 1;35(13):1403–1410. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.9352>

50. Gainor J, Lee D, Curigliano G, Doebele R, Kim D-S, Baik C, et al. Clinical activity and tolerability of BLU-667, a highly potent and selective RET inhibitor, in patients (pts) with advanced RET-fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*. 2019 May 20;37(15):9008–9008. https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.9008
51. Piotrowska Z, Thress K, Mooradian M, Heist R, Azzoli C, Temel J, et al. MET amplification (amp) as a resistance mechanism to osimertinib. *Journal of Clinical Oncology*. 2017 May 20;35:9020–9020.
52. Jonna S, Feldman RA, Swensen J, Gatalica Z, Korn WM, Borghaei H, et al. Detection of NRG1 Gene Fusions in Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2019 Aug 15;25(16):4966–4972. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-0160>
53. Fernandez-Cuesta L, Plenker D, Osada H, Sun R, Menon R, Leenders F, et al. CD74-NRG1 fusions in lung adenocarcinoma. *Cancer Discov*. 2014 Apr;4(4):415–422. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-0633>
54. Gay ND, Wang Y, Beadling C, Warrick A, Neff T, Corless CL, et al. Durable Response to Afatinib in Lung Adenocarcinoma Harboring NRG1 Gene Fusions. *J Thorac Oncol*. 2017 Aug;12(8):e107–e110. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.04.025>
55. Drilon A, Somwar R, Mangatt BP, Edgren H, Desmeules P, Ruusulehto A, et al. Response to ERBB3-Directed Targeted Therapy in NRG1-Rearranged Cancers. *Cancer Discov*. 2018 Jun;8(6):686–695. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-1004>

Информация об авторах:

Харагезов Дмитрий Акимович – к.м.н., хирург, заведующий отделением торакальной хирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0640-2994>, SPIN: 5120-0561, AuthorID: 733789, ResearcherID: AAZ-3638-2021, Scopus Author ID: 56626499300

Лазутин Юрий Николаевич – к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела торакальной хирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6655-7632>, SPIN: 5098-7887, AuthorID: 364457

Мирзоян Эллада Арменовна [✉] – аспирант ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0328-9714>, SPIN: 2506-8605, AuthorID: 1002948, ResearcherID: AAZ-2780-2021, Scopus Author ID: 57221118516

Милакин Антон Григорьевич – онколог отделения торакальной хирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2589-7606>, SPIN: 7737-4737, AuthorID: 794734

Статешный Олег Николаевич – онколог отделения торакальной хирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 9917-1975, AuthorID: 1067071

Лейман Игорь Александрович – к.м.н., врач-онколог отделения торакальной хирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2572-1624>, SPIN: 2551-0999, AuthorID: 735699

Чубарян Анна Васильевна – к.м.н., старший научный сотрудник, врач-онколог отделения торакальной хирургии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 7307-0670, AuthorID: 842662

Иозефи Кристиан Дмитриевич – ординатор 2 года по специальности торакальная хирургия ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5351-3251>, SPIN: 1232-3097, AuthorID: 1122592, ResearcherID: AAZ-3632-2021

Вклад авторов:

Харагезов Д. А. – научное редактирование;

Лазутин Ю. Н. – написание текста, обработка материала;

Мирзоян Э. А., Милакин А. Г., Статешный О. Н., Лейман И. А., Чубарян А. В., Иозефи К. Д. – сбор, анализ данных, техническое редактирование, оформление библиографии.