УДК: 616.24-006.6

Причины резистентности к таргетной терапии немелкоклеточного рака легкого

Н.Г. Мамедова, Р.С.Зейналов, С.Р. Гиясбейли, С.Р. Ширинова, Н.Р.Алиева
Национальный центр онкологии, Баку

Адрес электронной почты автора: hajiyeva.narmin@gmail.com

***Açar sözlər*:** qeyri-kiçik hüceyrəli ağciyər xərçəngi, hədəfli müalicə, dərmanlara qarşı rezistentlik
Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, таргетная терапия, лекарственная резистентность
Keywords: non-small cell lung cancer, targeted therapy, drug resistance

За последние двадцать лет идентификация ключевых генетических событий, управляющих ростом и выживаемостью опухоли, кардинально изменила парадигму лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) [20,40]. Подобные генетические аберрации встречаются в определенных онкогенах и могут служить мишенями для лекарственных препаратов. Это в основном связано с зависимостью определенных опухолей от одного доминирующего (драйверного) онкогенного белка или сигнального пути для поддержания их пролиферации [35]. Ингибирование этого специфического онкогена может быть достаточным для того, чтобы вызвать существенную остановку роста, что приводит к уменьшению размеров опухоли. Было выявлено множество драйверных мутаций при НМРЛ (Табл.1). Наиболее распространенными являются активирующие мутации гомолога вирусного онкогена саркомы крысы Кирстен (KRAS) и рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), наблюдаемые у 30% и 15% пациентов соответственно. Несколько реже при НМРЛ встречаются другие генетические аберрации, включая транслокации, связанные с анапластической лимфома-киназой (ALK) или тирозинкиназой рецептора протоонкогена ROS1, включая амплификацию или мутации рецептора тирозинкиназы MET и точечные мутации серин/треониновой киназы BRAF [40]. В последние десятилетия были разработаны препараты, нацеленные на эти пути, и некоторые из них были клинически одобрены и успешно применяются у пациентов с НМРЛ. Из-за их высоких показателей ответа и повышенной специфичности по сравнению со стандартной химиотерапией, таргетные агенты используются в первой линии для лечения определенных категорий пациентов [20,39,66].

Очевидность успеха молекулярно-направленной терапии метастатического и местнораспространенного НМРЛ в 1-й линии при наличии соответствующих драйверных мутаций на сегодняшний день не вызывает сомнений [34, 45, 47, 53, 64]. Однако, у всех пациентов, получающих терапию ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) 1-го поколения, через 8,0–14,0 мес. неизбежно развивается резистентность [15,20,22,38,46,54-56,58,60-63,65,71-73,83] к проводимой терапии. Резистентность к проводимой системной терапии является основным фактором, приводящим к гибели больных злокачественными опухолями.

Возобновление роста всех или некоторых опухолевых очагов или появление новых очагов в других органах принято трактовать в клинической практике как резистентность заболевания. В зависимости от времени прогрессирования относительно начала терапии, резистентность разделяют на первичную, когда деление значительной части опухолевых клеток продолжается, несмотря на терапию, и приобретенную, когда вслед за первичным противоопухолевым эффектом, проявляющимся в виде стабилизации размеров опухолевых очагов или их уменьшением, следует возобновление роста [21]. D. Jackman et al. разработали детальные критерии оценки приобретенной, или вторичной, резистентности к ИТК, которые включают следующие позиции: предшествующую терапию ИТК в монорежиме; прогрессирование процесса в ходе продолжавшейся в течение последних 30 дней монотерапии ИТК; отсутствие промежуточной лекарственной терапии после окончания приема ИТК и перед началом последующего лечения; наличие мутации гена EGFR, предсказывающей чувствительность к ИТК или клинический эффект на фоне проведенного лечения. который может быть расценен как полный, частичный ответ или длительная стабилизация на протяжении 6 мес. и более [21].

Таблица 1
Драйверные онкогенные мутации при НМРЛ

Драйверные онкогенные мутации при НМРЛ	Частота в%
Unknown	37%
KRAS	30%
EGFR	15%
ALK	7%
BRAF	3%
MET	3%
HER2	2%
ROS1	1%
RET	1%
PIK3CA	1%

Несмотря на то, что как в случае приобретенной, так и первичной резистентности, лечение таргетным препаратом не приводит к полной эрадикации опухолевых клеток, и требуется переход на другой вариант терапии, эти виды ответа на противоопухолевую терапию имеют существенные клинические различия. В первом случае возможно продолжение лечения, несмотря на неэффективность препарата против части опухолевых клеток [47]. В то же время второй вариант требует перехода на другой вариант лечения сразу. Несмотря на выраженные различия в следствиях каждого из видов резистентности для лечения пациентов, биологические механизмы, опосредующие каждый из видов резистентности, представляются крайне сходными. Как в одном, так и в другом случае часть опухолевых клеток переживает летальное для всех прочих клеток воздействие таргетного препарата. Различия заключаются лишь в доле переживших его клеток относительно общего объема опухоли [9,13]. Проявление этой резистентности заключается в усилении пролиферативной активности одного или нескольких клонов, что постепенно приобретает и клиническое значение, описываемое как прогрессирование заболевания [8,18].

Исследования опухолей, ассоциированных с активирующими мутациями, наиболее частым вариантом которых являются мутации EGFR, показали, что до первого приема таргетного препарата соответствующая активирующая мутация присутствует в подавляющем большинстве опухолевых клеток [12]. Данное наблюдение относится как к клеткам в пределах одного очага – так называемая внутриопухолевая гетерогенность, так и к отдаленным метастатическим очагам – межопухолевая гетерогенность [12]. Поэтому большинство опухолей, ассоциированных с активирующими мутациями, крайне чувствительны к противоопухолевому действию того или иного ИТК. Тем не менее, как показывают результаты многочисленных крупных клинических работ, никто из пациентов не излечился от опухолевого процесса с помощью таргетной терапии. Более того, даже исключая из рассмотрения случаи с первичной резистентностью, которые не отвечают на терапию изначально, известно, что для сходных по клиническим факторам пациентов эффект может продолжаться от нескольких месяцев до нескольких лет. И это, вне всякого сомнения, имеет клиническое значение [58].

Механизмы резистентности к таргетной терапии НМРЛ представляют собой сложный и многогранный процесс, который может возникать как первично (до начала лечения), так и вторично (в процессе лечения). Понимание этих механизмов имеет решающее значение для разработки новых стратегий преодоления устойчивости и улучшения результатов лечения пациентов. В целом, механизмы резистентности к таргетной терапии рака легкого можно разделить на несколько основных категорий.

Вторичные мутации в гене-мишени. Это наиболее распространенный механизм приобретенной резистентности. Возникновение новых мутаций в гене, кодирующем целевой белок (например, EGFR, ALK), может изменять конформацию белка таким образом, что ингибитор теряет способность связываться с ним или ингибировать его активность [18].

Для **EGFR-мутантного** рака легкого одним из наиболее частых механизмов резистентности к ингибиторам тирозинкиназы EGFR (EGFR-ИТК) является мутация T790M в экзоне 20 гена EGFR. Это наиболее изученный механизм формирования приобретенной резистентности для **EGFR-мутантного** рака легкого, на которую приходится от 52 до 63 % всех случаев вторичной резистентности [27,31,44,68,78]. В некоторых работах упоминается более широкий интервал частоты встречаемости

мутации T790M [59,76]. C. H. Yun et al. полагают, что мутация T790M повышает аффинитет рецептора EGF к аденозинтрифосфату [79]. Ряд исследователей считают, что T790M не дает ИТК EGFR связаться с рецептором EGF, так как происходит замена треонина на метионин в положении 790. Более громоздкая метиониновая цепь создает стерическое препятствие и мешает доступу препарата к участку связывания АТФ, что обеспечивает устойчивость клеток опухоли к воздействию ИТК EGFR [12,24]. Другие мутации, такие как C797S, также могут вызывать резистентность к более поздним поколениям EGFR-ИТК [27].

При ALK-позитивном раке легкого резистентность к ингибиторам ALK (ALK-ИТК) часто связана с возникновением мутаций в киназном домене ALK, таких как G1202R, L1196M и другие. Спектр мутаций резистентности может различаться в зависимости от используемого ALK-ИТК [21,36].

Амплификация гена-мишени. Увеличение числа копий гена-мишени может привести к избыточной экспрессии целевого белка, что в свою очередь вызывает деактивацию ингибирующего действия таргетного препарата [2]. Считается, что около 10% случаев лекарственной резистентности опухолей обусловлено амплификацией генов [36[. В данном случае имеет значение амплификация генов, кодирующих белки, участвующие в реализации различных механизмов лекарственной резистентности.

Так, например, при формировании устойчивости к терапии ингибиторами протоонкогена KRAS – ГТФазы (адаразибом и соторазибом), являющейся компонентом многих путей передачи сигнала, у пациентов с аденокарциномой легких выявлена амплификация аллеля KRASG12C наряду с активирующими мутациями в генах NRAS, BRAF, MAP2K1 и RET, а также рядом других генетических изменений [5]. С амплификацией протоонкогена MET ассоциировалась устойчивость НМРЛ к селективным ингибиторам тирозинкиназы EGFR [77].

Активация обходных сигнальных путей. В нормальных условиях сигнальные пути жестко регулируются сложными механизмами обратной связи, которые часто включают изменения экспрессии генов. Аберрантная активация этих путей через онкогенные мутации является обычным явлением при раке, которое может стимулировать образование и прогрессирование опухоли. Клетки рака могут активировать альтернативные сигнальные пути, которые обеспечивают выживание и пролиферацию независимо от ингибирования основной мишени. Примерами могут служить механизм включения обходных (MET, FGFR, HER2, HER3, IGF-1R, AXL) и нижележащих сигнальных путей (RAS, RAF, MEK/ERK, PI3K/AKT, mTOR) после прогрессирования на фоне терапии ИТК [33].

Активация внутриклеточных сигналов в обход заблокированного рецептора EGFR (например, путем амплификации MET, MAPK или HER2), встречающаяся с частотой 5-12%, может развиваться как совместно, так и независимо от статуса мутации T790M [59]. По мнению ряда авторов, MET-амплификация является 2-м распространенным механизмом приобретенной резистентности к ИТК EGFR [14] независимо от мутационного статуса T790M [6]. В более поздних работах указывалась 20% частота встречаемости усиления активности гена MET, лежащего в основе приобретенной резистентности к ИТК [10,75]. По данным G. Scagliotti et al. при EGFR-мутированном НМРЛ тирозинкиназный рецептор MET экспрессируется с частотой от 25 до 75% и представляет механизм приобретенной резистентности к EGFR-ингибиторам [82]. Гетеродимеризация MET с ErbB3 приводит к активации сигнального пути PIK3/AKT, что, в свою очередь, стимулирует клеточную пролиферацию и антиапоптоз [59]. Активация сигнального пути рецептора IGF-1 и повреждения хроматина из-за воздействия деметилазы гистона KDM5A обусловливают обратимую резистентность к ИТК, что было определено S.V. Sharma et al. у ограниченой субпопуляции больных с EGFR-положительным НМРЛ [65]. В пределах 17% опухолевых биоптатов пациентов с EGFR-мутированным НМРЛ, у которых развилась резистентность к ИТК, обнаруживаются HER2-гиперэкспрессия и HER2-амплификация [2,78]. Однако в общей популяции НМРЛ M. G. Kris et al. отмечают более редкую частоту встречаемости HER2-мутаций в качестве онкогенных драйверов, не превышающую 3% [26]. В противоположность раку молочной железы и раку желудка, HER2-гиперэкспрессия при НМРЛ не всегда соотносится с HER2-амплификацией, в то время как амплификации и HER2-мутации в целом не являются взаимоисключающими [30]. Механизм приобретенной резистентности реализуется, как и в случае MET-амплификации, за счет активации других сигнальных путей [69].

Гистологическая трансформация. В некоторых случаях НМРЛ может трансформироваться в мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) в процессе лечения таргетными препаратами. МРЛ имеет другие молекулярные характеристики и не чувствителен к EGFR или ALK ингибиторам. Примерно у 3–10 % больных происходит трансформация НМРЛ в мелкоклеточный гистологический вариант, что

обусловливает развитие приобретенной резистентности к ИТК EGFR [59,78]. Трансформированные опухоли демонстрируют молекулярные профили, аналогичные классической мелкоклеточной карциноме, такие как потеря RB-активности [29,43] и TP53-активности [29]. При этом сохраняется оригинальная EGFR-мутация, а EGFR-экспрессия резко снижается [43,59], что обусловливает прекращение стимулирующих EGFR-сигналов в трансформированных клетках [43]. Полная инактивация генов Rb и p53 повышает риск мелкоклеточной трансформации в 43 раза [29]. Видимо, поэтому стандартные режимы платиносодержащей химиотерапии обладают высокой эффективностью в описанной ситуации, несмотря на сохраняющуюся активирующую мутацию гена EGFR [59].

Изменения в микроокружении опухоли. Взаимодействие опухолевых клеток с клетками микроокружения (например, фибробластами, иммунными клетками, сосудами) может способствовать развитию резистентности. Факторы, выделяемые клетками микроокружения, могут активировать сигнальные пути в опухолевых клетках, снижая их чувствительность к терапии.

Микроокружение опухоли (TME) состоит из внеклеточного матрикса и различных типов нормальных клеток, включая ассоциированные с раком фибробласты (CAF), миофибробласты, воспалительные клетки, эндотелиальные клетки, перициты и дендритные клетки. Взаимодействия между опухолевыми клетками и TME являются высокодинамичными и включают различные цитокины, хемокины и факторы роста, которые могут влиять на прогрессирование опухоли, а также на ответ терапии ИТК [16]. Среди всех плейотропных эффектов на опухолевые клетки CAF участвуют в лекарственной устойчивости посредством различных механизмов [19,23]. CAF также могут секретировать факторы роста, способные препятствовать ответу рака на терапию [80,81].

Недавние исследования показали, что ингибиторы рецепторов тирозинкиназ (РТК) вызывают метаболический сдвиг в сторону повышенного гликолиза в зависимых раковых клетках. Высокие уровни лактата, продуцируемого опухолевыми клетками, затем могут вызывать повышение регуляции секреции HGF из CAF, с механизмом, зависящим от пути NF-κB. Затем этот фактор роста может связываться со своим рецептором MET, экспрессируемым опухолевыми клетками, способствуя устойчивости к ингибиторам РТК [3].

С другой стороны, на связь между опухолью и окружающими клетками могут влиять метаболические изменения, происходящие в TME. Например, недавно было показано, что стареющие фибробласты секретируют высокие уровни различных липидов, включая церамиды, которые могут способствовать устойчивости опухоли к ингибиторам BRAF и MEK [1]. Новые стратегии исследования метаболизма рака на региональном [18] и одноклеточном [74] уровне предполагают, что TME может также играть другую, более косвенную роль в содействии лекарственной устойчивости, создавая внутриопухолевую метаболическую гетерогенность [32], которая может способствовать появлению толерантных/персистирующих клеток во время лечения.

Помимо фибробластов, паракринная сигнализация между опухолевыми и воспалительными клетками в нише TME также может обеспечивать реактивацию онкогенного пути и участвовать в прогрессировании опухоли.

Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП). Этот процесс, при котором клетки приобретают мезенхимальные характеристики, может быть связан с резистентностью к различным видам терапии, включая таргетную. Механизм, обеспечивающий выживание клеток НМРЛ при наличии таргетной терапии, включает в себя повышение регуляции рецептора тирозинкиназы AXL и последующую индукцию эпителиально-мезенхимального перехода [57,82]. В частности, высокие уровни AXL связаны с транскрипционным перепрограммированием, которое вызывает переключение с пролиферативного на инвазивный фенотип, по сути менее чувствительный к ингибированию ИТК и характеризующийся низким уровнем экспрессии MITF [4]. Это обстоятельство объясняет важный вопрос: как возникают толерантные/персистирующие клетки? Как и в случае с AXL-положительными клетками в нелеченном НМРЛ, уже существующие субпопуляции могут возникать посредством негенетического эволюционного отбора из-за особых внутренних свойств, которые способствуют росту в присутствии препарата. Альтернативно и согласно другой гипотезе, лечение может вызывать изменения экспрессии генов, которые провоцируют переключение состояния клетки на толерантный/персистирующий фенотип. Этот процесс, определяемый как индукция Ламарка [49,67], подразумевает, что толерантные / персистирующие клетки возникают более случайно, как следствие решения о судьбе клетки, возможно, на которое, по крайней мере частично, влияют стохастические колебания экспрессии генов [42, 50, 69] или определенная фаза клеточного цикла [48]. Также возможна комбинация этих двух моделей, когда определенные субпопуляции выбираются на основе

определенного паттерна экспрессии генов, за которым следуют дополнительные изменения, вызванные ИТК. При этом показано, что изменения в экспрессии определенных генов по всему геному могут происходить на уровне отдельной клетки и сохраняться в течение нескольких делений при различных типах рака. Такая биологическая память опирается на наследуемые программы экспрессии, которые отдельные клетки используют для адаптации к условиям окружающей среды, включая терапевтическое вмешательство [62].

Клеточная пластичность и адаптация. Раковые клетки обладают способностью адаптироваться к терапевтическому давлению посредством негенетических изменений, таких как метаболические перестройки и эпигенетические модификации [37].

Другим возможным механизмом, который позволяет отдельным опухолевым клеткам сохранить жизнеспособность на фоне первых этапов лечения, может быть их стремительное фенотипическое изменение – приобретение фенотипа, характеризующегося нечувствительностью к внешним воздействиям. В пользу этого предположения говорят и общебиологические законы, касающиеся, в частности, того, что частота эпигенетических изменений в клетке на порядки превышает частоту генетических изменений и может быть основным двигателем клональной эволюции [17,22,59]. Как известно, в эволюционной теории Дарвина, генотип определяет фенотип, но эволюционный выбор происходит на уровне фенотипических изменений. Механизмы природной селекции в опухолях функционируют на уровне фенотипических свойств и определяются генетической вариабельностью, поскольку именно приобретенные генетические изменения наследуются и передаются следующим поколениям [70]. Именно на возможности эпигенетических изменений и строится вторая гипотеза, объясняющая невозможность излечения опухолей с активирующими мутациями с помощью таргетных препаратов. Она основана на предположении о приобретении небольшой частью опухолевых клеток состояния толерантности в ответ на воздействие повреждающего агента, что позволяет этой части клеток его пережить без признаков деления или с минимальным делением [4]. После длительного лечения, когда изменение размеров опухоли в целом не происходило, небольшая часть клеток, перешедших в состояние толерантности, приобретает способность расширяться и делиться, несмотря на сохранение концентрации препарата. Как уже отмечалось выше, огромный накопленный опыт применения различных ИТК показал, что, во-первых, к одному и тому же препарату существует множество различных механизмов резистентности, а во-вторых, практически всегда у одного пациента может присутствовать в отдельных или всех очагах опухоли несколько этих механизмов одновременно. Следовательно, клетки, пережившие первое воздействие противоопухолевого препарата и перешедшие в состояние толерантности, в определенный момент времени дают начало одному или нескольким клонам, которые, кроме прочих молекулярных нарушений, будут иметь один из механизмов приобретенной резистентности.

Лекарственная толерантность. Способность рака адаптироваться к лечению и развиваться является основным ограничением для таргетной терапии. Хотя роль новых приобретенных мутаций хорошо известна, недавние открытия указывают на то, что резистентность может также возникать из субпопуляций толерантных/персистирующих клеток, которые выживают в присутствии лечения. Различные процессы способствуют появлению этих клеток, включая восстановление пути через высвобождение отрицательных обратных связей, транскрипционную перестройку, опосредованную ремоделированием хроматина и аутокринную / паракринную коммуникацию между опухолевыми клетками и в микроокружении опухоли.

Опухоль представляет собой мозаичное образование, состоящее из отдельных клеточных субпопуляций с потенциально различным генетическим и/или эпигенетическим профилем. Концепция внутриопухолевой гетерогенности имеет важные последствия для терапии рака, поскольку отдельные клоны могут по-разному реагировать на лечение. Действительно, исследования показали, что у пациентов с более высокой внутриопухолевой гетерогенностью, как правило, низкий ответ на проводимое лечение и плохой прогноз заболевания [56, 58]. Было показано, что в некоторых случаях лечение может спровоцировать появление уже существующих клонов, содержащих мутации резистентности, что приводит к рецидиву опухоли [54, 71]. Чаще некоторые клетки избегают клеточной гибели в присутствии препарата, что позволяет поддерживать остаточную массу опухоли. Примечательно, что эти выжившие клетки могут вести себя по-разному. Условно можно считать клетки, демонстрирующие более низкую чувствительность к препарату, толерантными клетками, а клетки, входящие в состояние покоя, чтобы избежать апоптоза, вызванного препаратом, - персистерными клетками [28, 35, 60]. Было высказано предположение, что толерантные /

персистирующие клетки могут функционально приводить к появлению резистентных клонов посредством приобретения мутаций de novo [52, 71]. Подобные негенетические механизмы резистентности были продемонстрированы в нескольких типах рака [7, 37, 51, 60-63]. Эти наблюдения подразумевают, что толерантные/персистирующие клетки могут давать начало резистентным клонам посредством новых специфических мутаций или путем выбора определенного состояния клеток, которое обеспечивает рост в присутствии препарата.

Заключение. Возникновение резистентности является фундаментальным свойством рака, которое в основном вытекает из того факта, что отдельные опухоли состоят из сложной структуры гетерогенных субклональных популяций, функционирующих как сложный резервуар, который подпитывает способность опухолевых клеток адаптироваться к условиям окружающей среды. Хотя большинство мутантных по EGFR НМРЛ изначально реагируют на EGFR-TKI, в конечном итоге они становятся резистентными из-за появления небольших субпопуляций резистентных или толерантных клеток.

Важнейший вывод из представленных литературных данных: излечение пациентов при использовании таргетной терапии не происходит практически никогда даже в случае достижения полного патоморфологического регресса.

Таким образом, конкретные механизмы, через которые опухолевые клетки получают возможность пролиферировать на фоне противоопухолевого препарата, могут присутствовать в различных пропорциях в опухоли уже к моменту начала терапии. Клинические проявления первичной или приобретенной резистентности зависят лишь от скорости деления клеток конкретного клона с уникальным сочетанием различных молекулярных нарушений, определяющих, во-первых, снижение значимости для пролиферации дезактивированного рецептора через шунтирующие его каскады или активации нижележащих молекул, а во-вторых, определяющих меньшую возможность препарата блокировать искомую мишень.

Приобретенная резистентность является основным недостатком таргетной терапии. Хотя мутации, несомненно, играют важную роль в этом процессе, недавние открытия продемонстрировали важный вклад негенетических механизмов в несколько типов рака. Как обсуждалось в этом обзоре, изменения в экспрессии определенных генов, специфических эпигенетических состояниях и паракринной/аутокринной клеточной коммуникации могут участвовать в первоначальном выживании толерантных/персистирующих клеток при наличии лечения, а также в переходе к резистентному фенотипу. Дальнейшие достижения в анализе отдельных клеток должны обеспечить лучшее понимание пластичности и способности к перепрограммированию различных субпопуляций, составляющих опухоль. Эти знания могут содействовать разработке новых терапевтических стратегий для предотвращения адаптивных механизмов, ответственных как за генетическую, так и за негенетическую резистентность, тем самым улучшая клинический исход для онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alicea G.M., Rebecca V.W., Goldman A.R. et al. Changes in Aged Fibroblast Lipid Metabolism Induce Age-Dependent Melanoma Cell Resistance to Targeted Therapy via the Fatty Acid Transporter FATP2 // Cancer Discov. 2020, 10, p. 1282-1295

2. Altavilla G. A. Occurrence of HER2 amplification in EGFR-mutant lung adenocarcinoma with acquired resistance to EGFR-TKis // J Clin Oncol 2013; suppl; abstr 8047.

3. Apicella M., Giannoni E., Fiore S. et al. Increased Lactate Secretion by Cancer Cells Sustains Non-cell-autonomous Adaptive Resistance to MET and EGFR Targeted Therapies // Cell Metab. 2018, 28, p.848-865.

4. Arozarena I., Wellbrock C. Phenotype plasticity as enabler of melanoma progression and therapy resistance // Nat. Rev. Cancer. 2019, 19, p. 377-391.

5. Awad M.M., Liu S., Rybkin I.I. et al. Acquired Resistance to KRASG12C Inhibition in Cancer // N Engl J Med., 2021, 384 (25), p. 2382-2393.

6. Bean J., Brennan C., Shih J. Y. et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumours with acquired resistance to gefitinib or erlotinib // Proc Natl Acad Sci USA 2007, 104(52), p. 20932-7.

7. Bell C.C., Fennell K.A., Chan Y.C., Rambow F., et al. Targeting enhancer switching overcomes non-genetic drug resistance in acute myeloid leukaemia // Nat. Commun. 2019;10:2723.

8. Bhang H.E., Ruddy D.A., Krishnamurthy Radhakrishna V. et al. Studying clonal dynamics in response to cancer therapy using high-complexity barcoding // Nat. Med. 2015, 21, p. 440-448.

9. Burrell R. A., Swanton C. Tumour heterogeneity and the evolution of polyclonal drug resistance // Mol Oncol., 2014, 8 (6), c. 1095-111.

10.Cben G., Noor A., Kronenberger P. et al. Synergistic effect of afatinib with su11274 in non-small-cell lung cancer cells resistant to gefitinib or erlotinib // PLoS One 2013, 8(3), 59708.

11.Cortot A.B., Jänne P. A. Molecular mechanisms of resistance in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas // Eur Respir Rev., 2014, 23(133), p.356-66.

12.Cross D.A., Ashton S.E., Ghiorghiu S. et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer // Cancer Discov 2014, 4(9), p.1046-61.

13.De Bruin E. C., McGranahan N., Mitter R. et al. Spatial and temporal diversity in genomic instability processes defines lung cancer evolution // Science, 2014, 346 (6206), p.251–6.

14.Engelman J. A., Mukohara T.,Zejnullahu K. et al. Allelic dilution obscures detection of a biologically significant resistance mutation in EGFRamplified lung cancer // J Clin Invest., 2006, 116(10), p. 2695-706

15.Fukuoka M., Wu Y. L., Thongprasert S. et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS) // J Clin Oncol 2011, 29(21), p. 2866–74.

16.Hanahan D., Coussens L.M. Accessories to the crime: Functions of cells recruited to the tumor microenvironment // Cancer Cell. 2012, 21, p. 309-322.

17.Hata A.N., Niederst M.J., Archibald H.L., Gomez-Caraballo M., et al. Tumor cells can follow distinct evolutionary paths to become resistant to epidermal growth factor receptor inhibition // Nat. Med. 2016, 22, p. 262-269.

18.Hensley C.T., Faubert B., Yuan Q., Lev-Cohain N., et al. Metabolic Heterogeneity in Human Lung Tumors // Cell. 2016, 164, p. 681-694.

19.Hirata E., Girotti M.R., Viros A., Hooper S., et al. Intravital imaging reveals how BRAF inhibition generates drug-tolerant microenvironments with high integrin β1/FAK signaling // Cancer Cell. 2015, 27, p. 574-588.

20.Inoue A., Suzuki T., Fukuhara T. et al. Prospective phase II study of gefitinib for chemotherapy-naive patients with advanced non-small-cell lung cancer with epidermal growth factor receptor gene mutations // J Clin Oncol 2006, 24(21), p. 3340-6.

21.Jackman D., Pao W., Riely G. J. et al. Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer // J Clin Oncol 2010, 28(2), p. 357–60

22.Jamal-Hanjani M., Wilson G.A., McGranahan N. et al. Tracking the Evolution of Non-Small-Cell Lung Cancer. N. Engl. J. Med. 2017, 376, 2109–2121.

23.Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer // Nat. Rev. Cancer. 2016. 16, p. 582-598.

24.Kobayashi S., Boggon T. J., Dayaram T. et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib // N Engl J Med., 2005, 352(8), p.786–92.

25.Kochanowski K., Morinishi L., Altschuler S., Wu L. Drug persistence - From antibiotics to cancer therapies // Curr. Opin. Syst. Biol., 2018, 10, p. 1-8.

26.Kris G. M., Johnson B. E., Berry L. D. et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs // JAMA 2014, 311(19), p. 1998-2006

27.Kuiper J.L., Heideman D.A., Thunnissen E. et al. Incidence of T790M mutation in (sequential) rebiopsiesin EGFR-mutated NSCLC-patients // Lung Cancer 2014, 85(1), p. 19-24.

28.Kurppa K.J., Liu Y., To C. et al. Treatment-Induced Tumor Dormancy through YAP-Mediated Transcriptional Reprogramming of the Apoptotic Pathway // Cancer Cell, 2020, 37, p. 104-122.

29.Lee J. K., Lee J., Kim A. et al. Clonal history and genetic predictors of transformation into small-cell carcinomas from lung adenocarcinomas // J Clin Oncol., 2017, 35(26), p. 3065–74.

30.Li B. T., Ross D. S., Aisner D. L. et al. HER2 amplification and HER2 mutation are distinct molecular targets in lung cancers // J Thorac Oncol., 2016, 11(3), p. 414-9

31.Li W., Ren S., Li J. et al. T790M mutation is associated with better efficacy of treatment beyond progression with EGFR-TKI in advanced NSCLC patients // Lung Cancer, 2014, 84(3), p. 295-300.

32.Loponte S., Lovisa S., Deem A.K., Carugo A., et al. The Many Facets of Tumor Heterogeneity: Is Metabolism Lagging Behind? // Cancers, 2019, 11, 1574.

33.Lovly C. M. ASCO educational book, 2015, p. 165-173.

34.Lynch T. J., Bell D. W., Sordella R. et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib // N Engl J Med., 2004, 350(21), p. 1229-39

35.Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K. et al. Gefitinib or chemotherapy for nonsmall cell lung cancer with mutated EGFR // N Engl J Med., 2010, 362(25), p.2380-8

36.Mansoori B., Mohammadi A., Davudian S. et al. The Different Mechanisms of Cancer Drug Resistance: A Brief Review // Adv Pharm Bull. 2017, 7 (3), p.339-348.

37.Marine J.C., Dawson S.J., Dawson M.A. Non-genetic mechanisms of therapeutic resistance in cancer // Nat. Rev. Cancer. 2020, 20, p. 743-756.

38.Marusyk A., Janiszewsk M., Polyak K. Intratumor Heterogeneity: The Rosetta Stone of Therapy Resistance // Cancer Cell, 2020, 37, 471-484.

39.Mitsudomi T., Morita S., Yatabe Y. et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harboring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomized phase 3 trial // Lancet Oncol., 2010, 11, p.121-8.

40.Mok T. S., Wu Y. L., Thongprasert S. et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma // N Engl J Med., 2009, 361(10), p.947–57.

41.Mok T., Cheng Y., Zhou X. et al. Dacomitinib versus gefitinib for the firstline treatment of advanced EGFR mutation positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomized, open-label phase III trial. In: American Society of Clinical Oncology 2017.

42.Moris N., Pina C., Arias A.M. Transition states and cell fate decisions in epigenetic landscapes // . Nat. Rev. Genet. 2016, 17, p. 693-703.

43.Niederst M. J., Sequist L. V., Poirier J. T. et al. RB loss in resistant EGFR mutant lung adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer // Nat Commun., 2015, 6, 6377.

44.Oxnard G. R., Arcila M. E., Sima C. S. et al. Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFRmutant lung cancer: distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation // Clin Cancer Res., 2011, 17(6), p. 1616-22

45.Paez J.G., Janne P.A., Lee J. C. et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy // Science, 2004, 304(5676), p. 1497-500.

46.Park K., Ton E. H., O'Byrne K. et al. Afatinib vs gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX–Lung 7): a phase 2B, open-label, randomized controlled trial // Lancet Oncol., 2016, 17(5), p. 577-89

47.Park K., Yu C. J., Kim S. et al. First-Line Erlotinib Therapy Until and Beyond Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Progression in Asian Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: The ASPIRATION Study // JAMA Oncol.,, 2016, 2 (3), p. 305-12.

48.Pauklin S., Vallier L. The cell-cycle state of stem cells determines cell fate propensity // Cell, 2013, 155, p.135-147.

49.Pisco A.O., Brock A., Zhou J., Moor A., et al. Non-Darwinian dynamics in therapy-induced cancer drug resistance // Nat. Commun. 2013, 4, 2467.

50.Raj A., van Oudenaarden A. Nature, nurture, or chance: Stochastic gene expression and its consequences // Cell, 2008, 135, p. 216-226

51.Rambow F., Marine J.C., Goding C.R. Melanoma plasticity and phenotypic diversity: Therapeutic barriers and opportunities // Genes Dev. 2019, 33, p. 1295-1318.

52.Ramirez M., Rajaram S., Steininger R.J. et al. Diverse drug-resistance mechanisms can emerge from drug-tolerant cancer persister cells // Nat. Commun. 2016, 7, 10690.

53.Reguart N., Remon J. Common EGFR mutated subgroups (Del19/L858R) in advanced non-small cell lung cancer: chasing better outcomes with tyrosinekinase inhibitors // Future Oncol 2015, 11(8), p.1-13.

54.Rodak O., Peris-Díaz M.D., Olbromski M. et al. Current Landscape of Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Histological Classification, Targeted Therapies, and Immunotherapy // Cancers. 2021, 13, 4705

55.Rosell R., Carcereny E., Gervais R. et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutations-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicenter, open-label, randomized phase 3 trial // Lancet Oncol., 2012, 13, p. 239-46.

56. Rosell R., Moran T., Queralt C. et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer // N Engl J Med., 2009, 361(10), p. 958-67.

57.Scagliotti G. A randomized, controlled, open-label, phase 2 study of erlotinib with or without MET antibody emibetuzumab as first line treatment for EGFR-mutant NSCLC patients who have disease control after an 8-week lead-in treatment with erlotinib. ASCO 2017, abstract 9019.

58.Schuler M., Paz-Ares L., Sequist L. V., Hirsh V., et al. First-line afatinib for advanced EGFRm+ NSCLC: Analysis of longterm responders in the LUX-Lung 3, 6, and 7 trials // Lung Cancer, 2019, 133, p.10-19.

59.Sequist L. V., Waltman B. A., Dias-Santagata D. et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors // Sci Transl Med., 2011, 3(75), 75

60.Sequist L. V., Yang J. C., Yamamoto N. et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations // J Clin Oncol., 2013, 31(27), p.3327-34.

61.Shaffer S.M., Dunagin M.C., Torborg S.R., Torre E.A., et al. Rare cell variability and drug-induced reprogramming as a mode of cancer drug resistance // Nature, 2017, 546, p. 431-435

62.Shaffer S.M., Emert B.L., Reyes Hueros R.A. et al. Memory Sequencing Reveals Heritable Single-Cell Gene Expression Programs Associated with Distinct Cellular Behaviors // Cell. 2020, 182, p. 947-959.

63.Shah K.N., Bhatt R., Rotow J. et al. Aurora kinase A drives the evolution of resistance to third-generation EGFR inhibitors in lung cancer // Nat. Med., 2019, 25, p. 111-118.

64.Sharma S. V., Bell D. W., Settleman J., et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer // Nat Rev Cancer, 2007, 7(3), p. 169-81.

65.Sharma S.V., Lee D.Y., Li B., Quinlan M.P., et al. A chromatin-mediated reversible drug-tolerant state in cancer cell subpopulations // Cell. 2010, 141, p. 69-80.

66.Shi Y. K., Wang L., Han B. H. et al. Firstline icotinib versus cisplatin/pemetrexed plus pemetrexed maintenance therapy for patients with advanced EGFR mutationpositive lung adenocarcinoma (CONVINCE): a phase 3, open-label, randomized study // Ann Oncol., 2017, 28(10), p. 2443-50.

67.Su Y., Wei W., Robert L., Xue M., et al. Single-cell analysis resolves the cell state transition and signaling dynamics associated with melanoma drug-induced resistance // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2017, 114, p.13679-–13684.

68.Sun J. M., Ahn M. J., Choi Y. L. et al.Clinical implications of T790M mutation in patients with acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. Lung Cancer 2013;82(2):294-8.

69.Takezawa K., Pirazzoli V., Arcila M. E. et al. HER2 amplification: a potential mechanism of acquired resistance to EGFR inhibition in EGFR-mutant lung cancers that lack the second-site EGFRT790M mutation.Cancer Discov 2012;2(10):922-33.

70.Varley K.E., Mutch D.G., Edmonston T.B. et al. Intra-tumor heterogeneity of MLH1promoter methylation revealed by deep single molecule bisulfite sequencing // Nucleic Acids Res., 2009, 37 (14), p. 4603-12.

71.Wang M., Herbst R.S., Boshoff C. Toward Personalized Treatment Approaches for Non-Small-Cell Lung Cancer // Nat. Med., 2021, 27, 1345-1356.

72.Weinstein I.B. Addiction to Oncogenes - The Achilles Heal of Cancer // Science, 2002, 297, p.63-64.

73.Wu Y. L., Zhou C., Hu C. P. et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for firstline treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations (LUX-lung 6): an open-label, randomized phase 3 trial // Lancet Oncol., 2014, 15(2), p. 213-22

74.Xiao Z., Dai Z., Locasale J.W. Metabolic landscape of the tumor microenvironment at single cell resolution // Nat. Commun. 2019, 10, 3763.

75.Xu L., Kikucbi E., Xu C. et. al. Combined EGFR/MET or EGFR/HSP90 inhibition is effective in the treatment of lung cancers codriven by mutant EGFR containing T790M and MET // Cancer Res., 2012, 72(13), p. 3302-11

76.Yang J.C., Ahn M.J., Kim D.W. et al. Osimertinib in pretreated T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer:AURA study Phase II extension component // J Clin Oncol., 2017, 35(12), p. 1288-96.

77.Yin W., Liu W., Guo M. et al. Acquired MET amplification in non-small cell lung cancer is highly associated with the exposure of EGFR inhibitors and may not affect patients' outcome // Exp Mol Pathol., 2021, 118, p. 104572.

78.Yu H. A., Arcila M. E., Rekhtman N. et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFRmutant lung cancer // Clin Cancer Res., 2013, 19(8), p.2240-7

79.Yun C. H., Mengwasser K. E., Toms A. V.et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP // Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(6), p. 2070-5.

80.Zervantonakis I.K., Poskus M.D., Scott A.L., Selfors L.M., et al. Fibroblast-tumor cell signaling limits HER2 kinase therapy response via activation of MTOR and antiapoptotic pathways // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2020;117, p. 16500-16508.

81.Zhang Z., Karthaus W.R., Lee Y.S. et al. Tumor Microenvironment-Derived NRG1 Promotes Antiandrogen Resistance in Prostate Cancer // Cancer Cell, 2020, 38, p. 279-296.

82.Zhang Z., Lee J.C., Lin L. et al. Activation of the AXL kinase causes resistance to EGFR-targeted therapy in lung cancer // Nat. Genet, 2012, 44, p. 8520860.

83.Zhou C., Wu Y. L., Chen G. et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicenter, open-label, randomized, phase 3 study // Lancet Oncol., 2011, 12(8), p. 735-42.

Xülasə

Qeyri-kiçik hüceyrəli ağciyər xərçəngində hədəfli müalicəyə qarşı rezistentliyin səbəbləri

N.Q. Məmmədova, R.S. Zeynalov, S.R. Qiyasbəyli, S.R. Şirinova, N.R. Əliyeva

Aparılan hədəfli müalicəyə qarşı yaranan rezistentlik qeyri-kiçik hüceyrəli ağciyər xərçəngi (QKHAX) olan xəstələrin ölümünə səbəb olan əsas amildir. Rezistentliyin mexanizmləri çoxsaylıdır və molekulyar hədəflərdə baş verən dəyişiklikləri, alternativ siqnal yollarının aktivləşməsini, şişin heterogenliyini və onun mikroətraf mühitində baş verən dəyişiklikləri, immun sistemdən yayınma və immunosupressiyanı əhatə edir. Hazırda bu davamlılıq mexanizmlərinin tədqiqi və yeni terapevtik yanaşmaların işlənib hazırlanması QKHAX xəstələrinin müalicə nəticələrinin yaxşılaşdırılması baxımından geniş perspektivlər açır. Məqalədə müəlliflər QKHAX-də hədəfli müalicəyə qarşı rezistentliyin müxtəlif mexanizmlərini ümumiləşdirirlər.

Summary

Causes of Resistance to Targeted Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer

N.G. Mammadova, R.S. Zeynalov, S.R. Giyasbeyli, S.R. Shirinova, N.R. Aliyeva

Resistance to ongoing targeted therapy is a major factor contributing to the mortality of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). The mechanisms of resistance are multifactorial and include molecular alterations in the target, activation of alternative signaling pathways, tumor heterogeneity, changes in the tumor microenvironment, immune evasion, and immunosuppression. Current research into resistance mechanisms and the development of novel therapeutic approaches offer promising prospects for improving treatment outcomes in NSCLC patients. In this article, the authors summarize the various mechanisms underlying resistance to targeted therapy in NSCLC.

Daxil olub: 21.04.2025