

Мутация T790M в гене EGFR

При применении ИТК EGFR 1-го и 2-го поколений (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб) в терапии местно-распространенного или метастатического НМРЛ с выявленной мутацией в гене EGFR обычно через 8-12 месяцев развивается резистентность к терапии ИТК EGFR, которая в большинстве случаев (до 60%) обусловлена появлением мутации T790M в гене EGFR^{1,2}. У небольшого числа пациентов (1-2%) мутация T790M может быть выявлена при первичном молекулярно-генетическом анализе, выполненном после постановки диагноза «местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого»; в этом случае мутация обуславливает первичную резистентность к ИТК EGFR 1-го и 2-го поколений.

Мутация T790M (замена аминокислотного остатка треонина на метионин в 790 положении) приводит к неэффективности ИТК EGFR 1-го и 2-го поколений^{3,4}.

Зачем определять статус мутации T790M в гене EGFR?

Анализ на выявление мутации T790M в гене EGFR показан всем пациентам с местно-распространенным или метастатическим немелкоклеточным раком легкого с признаками прогрессирования заболевания (как симптомного, так и бессимптомного) на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназы EGFR (ИТК EGFR: гефитиниб, афатиниб, эрлотиниб).

Наличие мутации T790M в гене EGFR позволяет выделить группу пациентов с наибольшей вероятностью выраженного ответа на терапию препаратом осимертиниб⁵.

Какие биоматериалы могут быть отправлены на молекулярно-генетическое тестирование с целью выявления мутации T790M в гене EGFR?

Анализ можно выполнить с использованием любого биологического материала, пригодного для обычного EGFR-тестирования: гистологического, цитологического или образца плазмы. Материал должен быть получен после прогрессирования заболевания на фоне терапии ИТК EGFR; биоматериалы, полученные до назначения терапии ИТК EGFR, не подходят для исследования на мутацию T790M.



Мутация T790M в гене EGFR

При первых признаках прогрессирования НМРЛ у пациента на терапии ИТК EGFR рекомендуется получить образец плазмы и отправить его на молекулярно-генетическое тестирование для исследования на мутацию T790M в гене EGFR. Если мутация будет обнаружена в образце плазмы («мутация T790M обнаружена»), подтверждение результата не требуется. Если же в образце плазмы мутация T790M не будет обнаружена, следует рассмотреть возможность получения гистологического или цитологического образца опухоли и отправить его на молекулярно-генетический анализ.

В рамках Программы на определение статуса мутации T790M можно отправить до трёх видов биоматериала одновременно. Поскольку и опухолевый материал, и плазма, полученные у пациентов с прогрессированием заболевания, обладают определенными преимуществами и недостатками (см. табл. 1), целесообразно отправить оба этих материала, если есть такая возможность.

Табл. 1. Сравнение плазмы и опухолевого материала как источников опухолевой ДНК для проведения анализа на наличие мутации T790M гена EGFR

	Плазма	Опухолевый материал (цитологический, гистологический)
Преимущества	<ul style="list-style-type: none">• малоинвазивное получение материала, которое возможно у большинства пациентов, в т.ч. в тяжелом соматическом состоянии• для получения материала используются широко доступные материалы и процедуры• отсутствие проблемы гетерогенности получаемого образца	<ul style="list-style-type: none">• простота транспортировки в лабораторию (без температурного контроля)• возможность применения для проведения молекулярно-генетического анализа базовых реагентов, применяемых и для обычного EGFR-тестирования
Недостатки	<ul style="list-style-type: none">• необходимость быстрой доставки образца в лабораторию и температурного контроля при пересылке образца• требуется применение высокочувствительных методов анализа, доступных в небольшом числе лабораторий• риск ложно-отрицательного результата вследствие ограничений по чувствительности метода	<ul style="list-style-type: none">• инвазивная процедура получения биоматериала• риск ложно-отрицательного результата вследствие анализа опухолевого материала из участка, не содержащего достаточного количества клеток с мутацией T790M (вследствие гетерогенности опухоли и ее метастазов)

Нужно ли повторно отправлять образец после получения результата об отсутствии мутации T790M?

Если при анализе образца плазмы не была выявлена ни первичная активирующая мутация гена EGFR, ни мутация T790M, то целесообразно перепроверить правильность получения и транспортировки плазмы. Если будет установлено, что плазма обрабатывалась корректно, то повторной отправки не требуется, а если будут выявлены нарушения, то рекомендуется их

устранить и отправить повторный образец плазмы. Также в этом случае целесообразно приложить усилия для получения и отправки опухолевого материала, полученного после прогрессирования заболевания.

Когда при анализе плазмы первичная активирующая мутация выявлена, но не выявлена мутация Т790М, целесообразно приложить усилия для получения и отправки опухолевого гистологического или цитологического образца опухолевой ткани. Повторная отправка плазмы в этом случае нецелесообразна.

Для пациентов, у которых мутация Т790М не была выявлена на фоне бессимптомного прогрессирования на терапии ИТК EGFR, рекомендуется провести повторное исследование на наличие мутации Т790М в момент появления клинических симптомов прогрессирования заболевания.

Нужно ли подтверждать положительный результат анализа на мутацию Т790М, полученный при исследовании плазмы, дополнительным тестированием с использованием гистологического или цитологического образца опухолевой ткани?

Нет, не нужно. Обнаружение мутации Т790М по циркулирующей опухолевой ДНК плазмы не требует подтверждения другими методами⁶.

Список литературы:

1. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Clin Cancer Res. 2013;19:2240-2247.
2. Langer CJ. J Clin Oncol. 2013;31:3303-3306.
3. Kobayashi S et al. N Engl J Med 2005;352:786-792.
4. Cross D et al. Cancer Discov 2014; 4:1046-1061.
5. AstraZeneca Pharmaceuticals. TAGRISSO™ (osimertinib). Summary of Product Characteristics, 2016.
6. Mok TS et al. N Engl J Med.2017; 376:629-640.